

134

**METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE****Publication number:** WO02055693**Publication date:** 2002-07-18**Inventor:** KREUTZER ROLAND (DE); LIMMER STEPHAN (DE); ROST SYLVIA (DE); HADWIGER PHILIPP (DE)**Applicant:** RIBOPHARMA AG (DE); KREUTZER ROLAND (DE); LIMMER STEPHAN (DE); ROST SYLVIA (DE); HADWIGER PHILIPP (DE)**Classification:**

- international: C12N15/09; A61K9/127; A61K31/7105; A61K31/7115; A61K31/7125; A61K47/34; A61K47/48; A61K48/00; A61P5/00; A61P9/00; A61P25/28; A61P31/12; A61P33/06; A61P35/00; A61P35/04; A61P37/02; A61P43/00; C07H21/02; C12N15/11; A61K38/00; C12N15/09; A61K9/127; A61K31/7105; A61K31/7115; A61K31/7125; A61K47/34; A61K47/48; A61K48/00; A61P5/00; A61P9/00; A61P25/00; A61P31/00; A61P33/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07H21/00; C12N15/11; A61K38/00; (IPC1-7): C12N15/11

- European: C12N15/11B7

**Application number:** WO2002EP00152 20020109**Priority number(s):** DE20011000586 20010109; DE20011055280 20011026; DE20011058411 20011129; DE20011060151 20011207**Also published as:**

WO02055693 (A3)  
EP1352061 (A3)  
EP1352061 (A2)  
US2004175703 (A1)  
EP1352061 (A0)

more &gt;&gt;

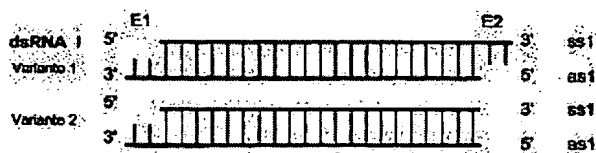
**Cited documents:**

WO0044895  
WO9805770  
WO9932619  
WO0044914  
WO9401550

more &gt;&gt;

**Report a data error here****Abstract of WO02055693**

The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,  
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

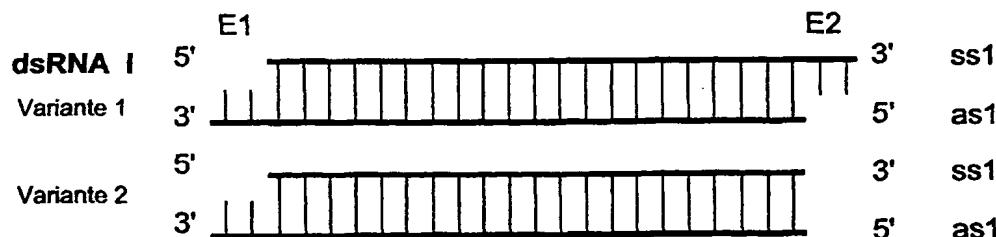
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland  
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar  
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere  
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und  
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der  
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der  
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher  
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-



reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in  
5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I  
10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Über-  
15 hänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen  
20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
25 stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Se-  
30 quenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird  
35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein  
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt  
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-  
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24  
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-  
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-  
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II  
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

- 15 Fig. 1a, b        schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und
- Fig. 2            schematisch ein Zielgen,
- 20 Fig. 3            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),
- Fig. 4            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),  
25
- Fig. 5            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),  
30
- Fig. 6            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),  
35

- Fig. 7            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5    Fig. 8            fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10   Fig. 9            fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15   Fig. 10           gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11           gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20           Fig. 12           gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13           gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25           Fig. 14           gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30   Fig. 15           gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16           gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-  
25 87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren  
15 beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1)  
20 liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen  
25 zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.  
35



Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

#### Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der  
10 Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von  $0,3 \times 10^5$  Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petri-  
15 schalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

#### Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-  
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit  
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-  
35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere  
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um  
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

#### Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1  $\mu$ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur  
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der  
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 $\mu$ M
1	S1A/	SQ148	+
	S1B	SQ149	
2	S1A/	SQ148 (überstehende Enden)	+++
	S4B	SQ159	
3		ohne RNA	-

**Tabelle 1:** Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

#### 10 Versuchsprotokoll:

##### dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

##### Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $1,0 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

#### Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

#### Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-  
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne  
25 dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM



9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter  
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und  
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-  
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22  
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-  
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-  
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-  
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-  
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-  
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren  
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)  
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-  
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-  
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10  
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden  
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-  
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-  
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist  
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-  
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden  
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um  
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-  
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem  
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-  
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden  
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und  
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-  
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

### III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

### Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH<sub>2</sub>O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti<sup>®</sup>-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei  $12.000\times g$  für 30 min und  $4^{\circ}\text{C}$  pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min,  $12.000\times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30  $\mu\text{l}$  RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500  $\mu\text{l}$  10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15  $\mu\text{l}$  auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum**

1. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

**Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M PKC1/2 (unbehandelt)

**Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im  
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als  
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden  
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation  
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-  
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-  
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden  
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich  
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)  
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr  
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-  
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-  
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2



PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös

10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

#### Versuchsprotokoll:

5

##### Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

##### Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-  
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-  
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-  
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten  
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h  
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15  
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-  
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-  
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-  
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-  
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-  
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-  
15 schen 5<sup>30</sup> und 7<sup>00</sup> sowie zwischen 17<sup>30</sup> und 19<sup>00</sup> Uhr) über 5 Tage  
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-  
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg  
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro  
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-  
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten  
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-  
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-  
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit  
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem  
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch  
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- 5 Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

15 Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

#### Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO<sub>2</sub>-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, 20 Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

#### Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe  
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke  
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

#### Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde  
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min  
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit  
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800  $\mu$ l Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM  $\beta$ -Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und  
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,  
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA  
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100  $\mu$ g/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke  
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu$ l 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250  $\mu$ l Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu$ l TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83  $\mu$ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3  $\mu$ l Plasma bzw. 25  $\mu$ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden



beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF $\alpha$  (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinomen, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

#### 25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug  
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz  
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für  
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl  
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das  
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM  $\beta$ -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei  $-80^\circ\text{C}$  für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg,  $4^\circ\text{C}$  (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200  $\mu\text{l}$  Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800  $\mu\text{l}$  1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

#### SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu\text{l}$  10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150  $\mu\text{l}$  Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu\text{l}$  1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu\text{l}$  10% SDS, 50  $\mu\text{l}$  10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu\text{l}$  TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

<b>ES-7</b>	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	<b>2-19-2</b>
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
<b>ES-8</b>	SQ170	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU -3'	<b>2<sup>5</sup>-19-2<sup>5</sup></b>
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
<b>ES2A/ ES5B</b>	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	<b>0-22-2</b>
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
<b>K2</b>	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	<b>2-22-2</b>
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

<b>K1A/ K2B</b>	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

## VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von



dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-  
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10<sup>5</sup> Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,  
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei  
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-  
20 minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4  
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α<sup>32</sup>P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

- Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.
- Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)<sub>5</sub>T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mamehama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.  
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

5 Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,  
152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,  
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-  
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature  
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.  
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-  
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-  
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor  
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-  
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,  
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,  
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):  
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors  
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected  
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-  
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-  
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

10

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20 Lämmler UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a  
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of  
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-  
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W  
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth  
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic  
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-  
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.



Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).  
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo  
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and  
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive  
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster  
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS  
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,  
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):  
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-  
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid  
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-  
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-  
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.  
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS  
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-  
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-  
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth  
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-  
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.  
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage  
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm  
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen  
25 ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-  
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,



wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
5 komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die  
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die  
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-  
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-  
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,  
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder  
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

25 95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.



98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei  
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei  
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei  
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei  
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-  
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.  
20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.



154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 20 159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 25 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 30 161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 10 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
- 20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 25 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 30 197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,



Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei  
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei  
bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei  
der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-  
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei  
die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle  
ist.  
20

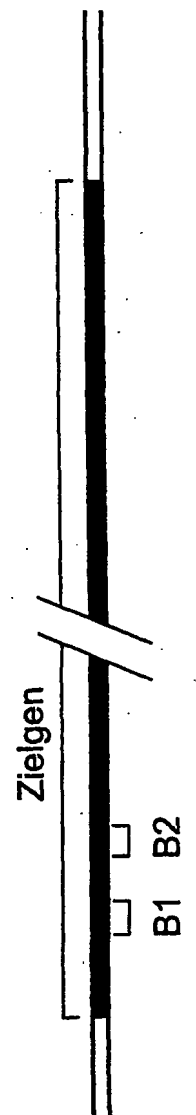
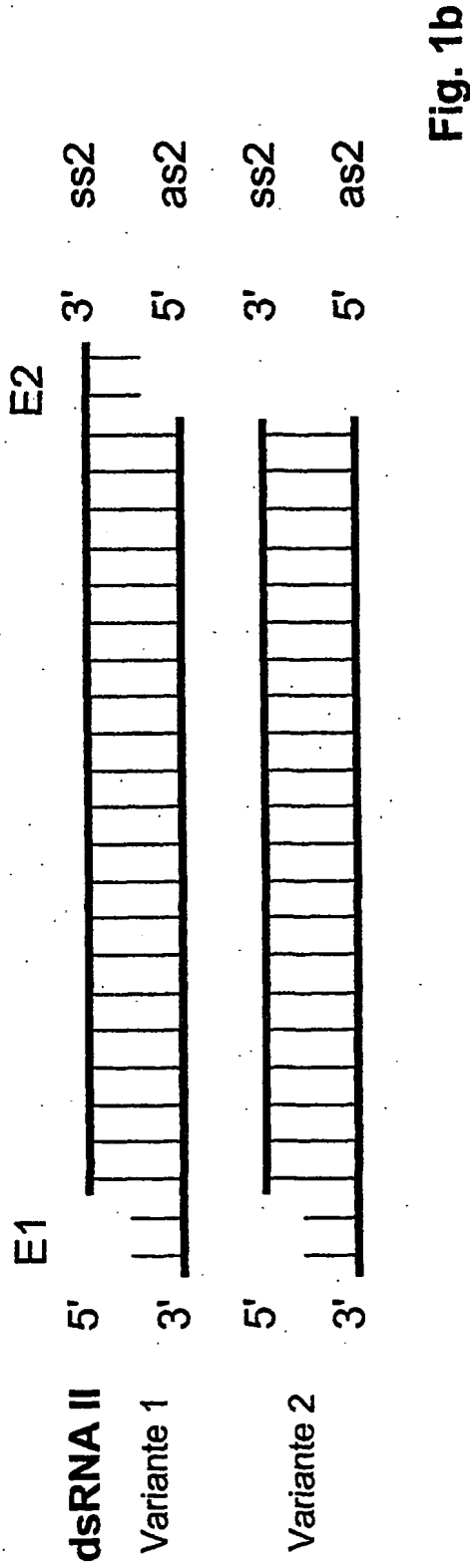
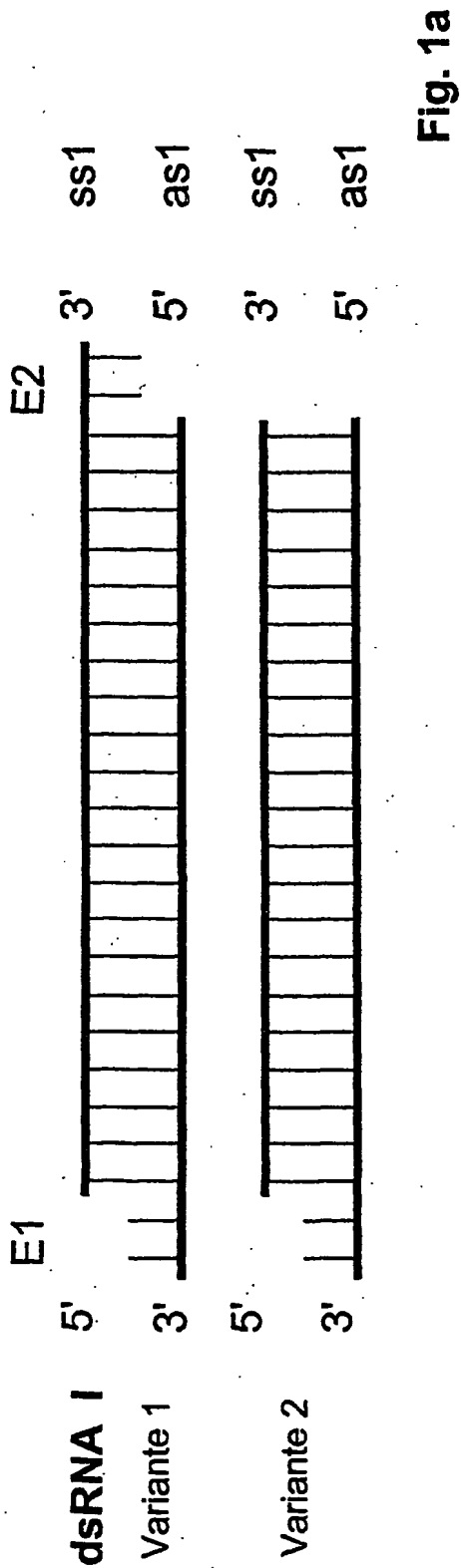
237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei  
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nõs, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.



2/20

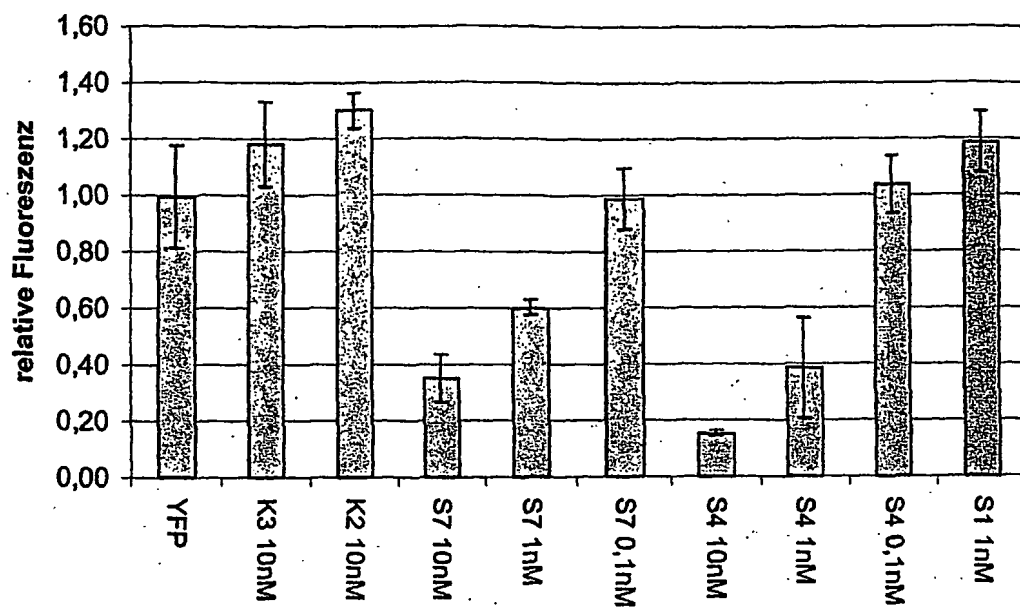


Fig. 3

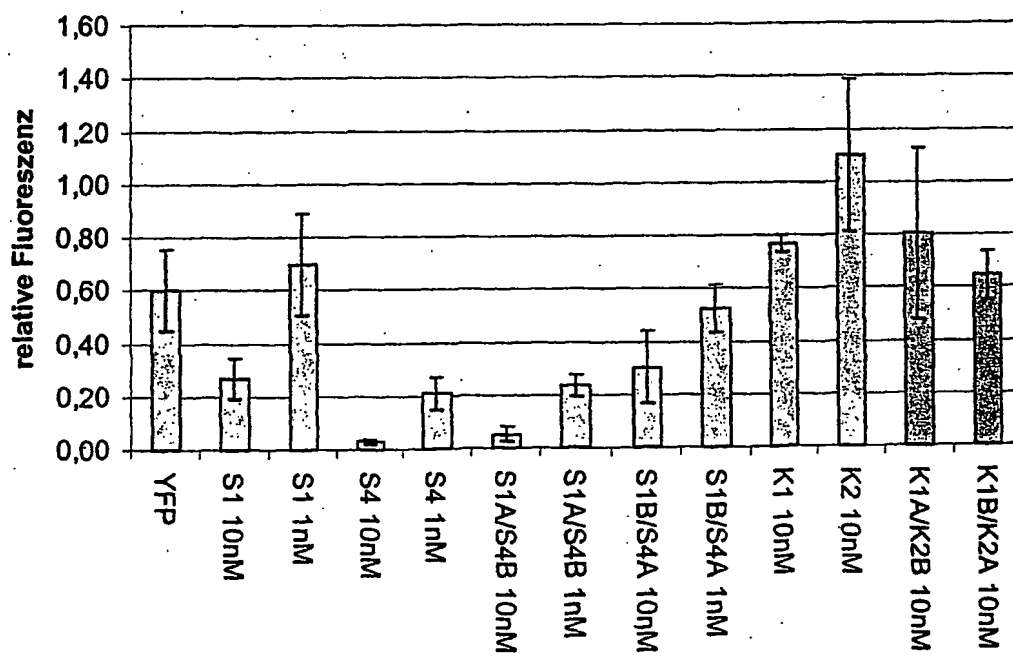


Fig. 4

3/20

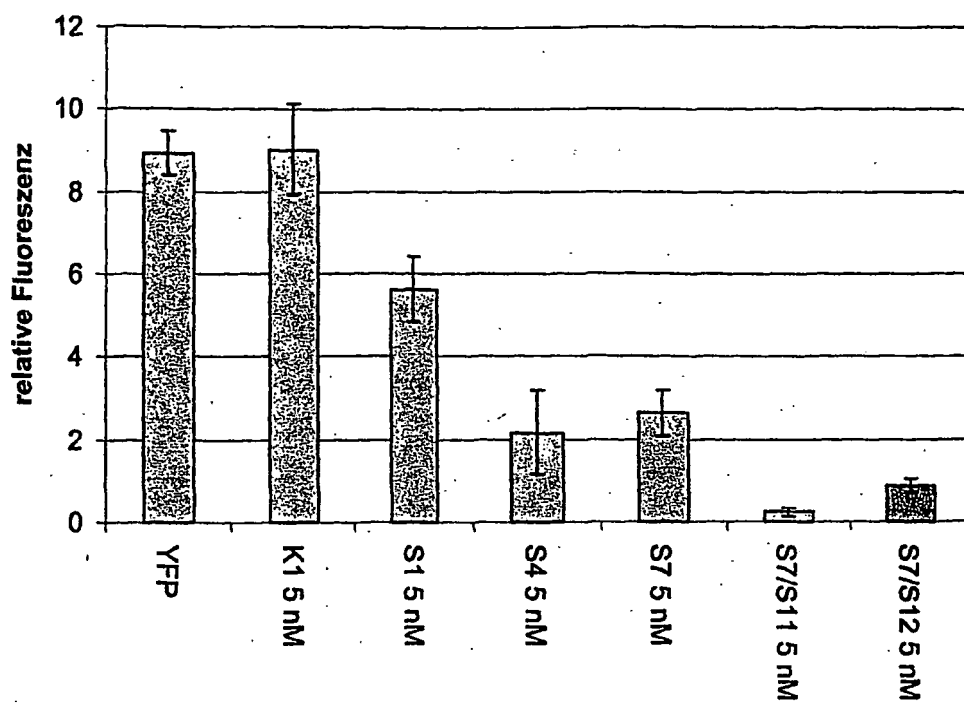


Fig. 5

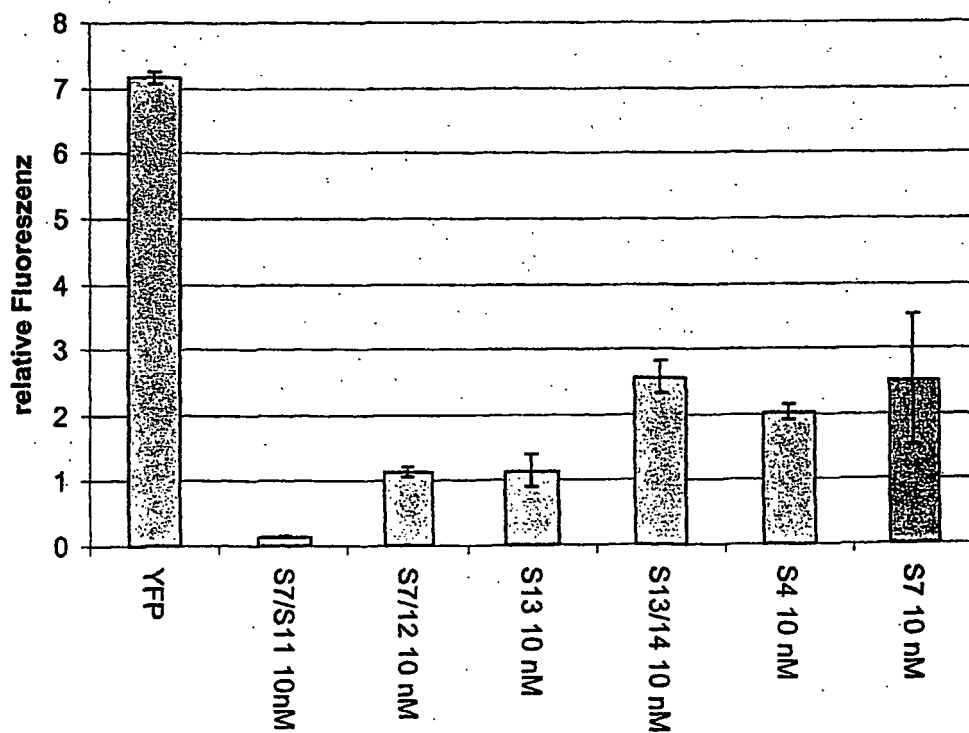


Fig. 6



4/20

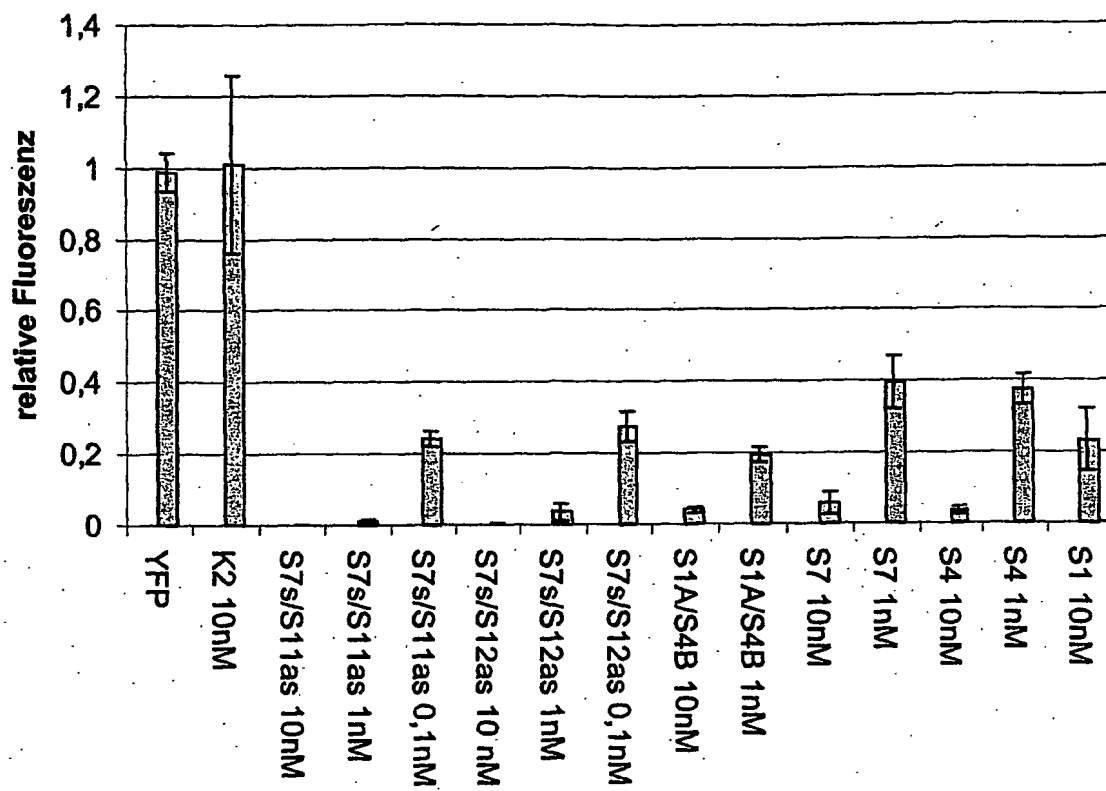
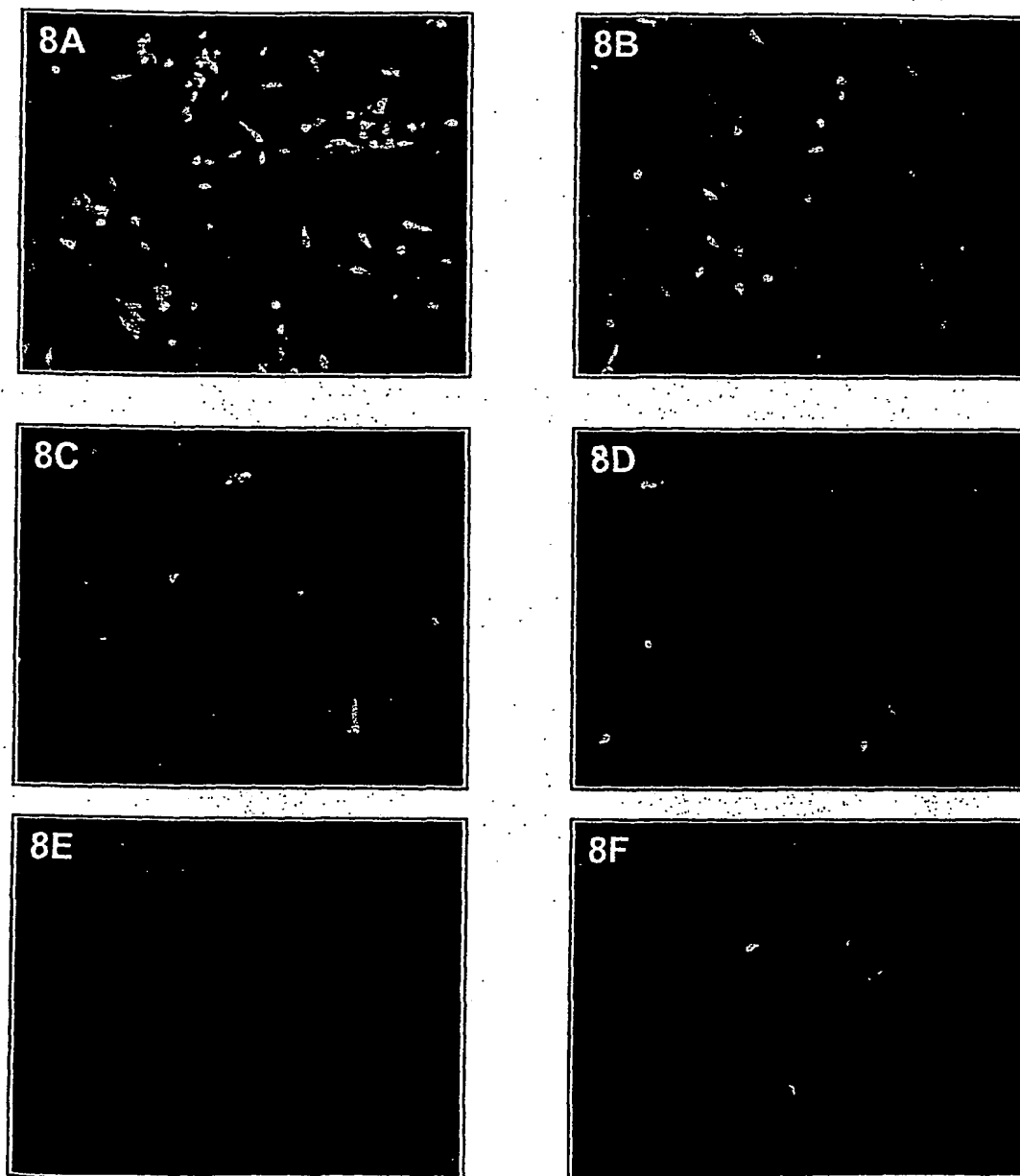


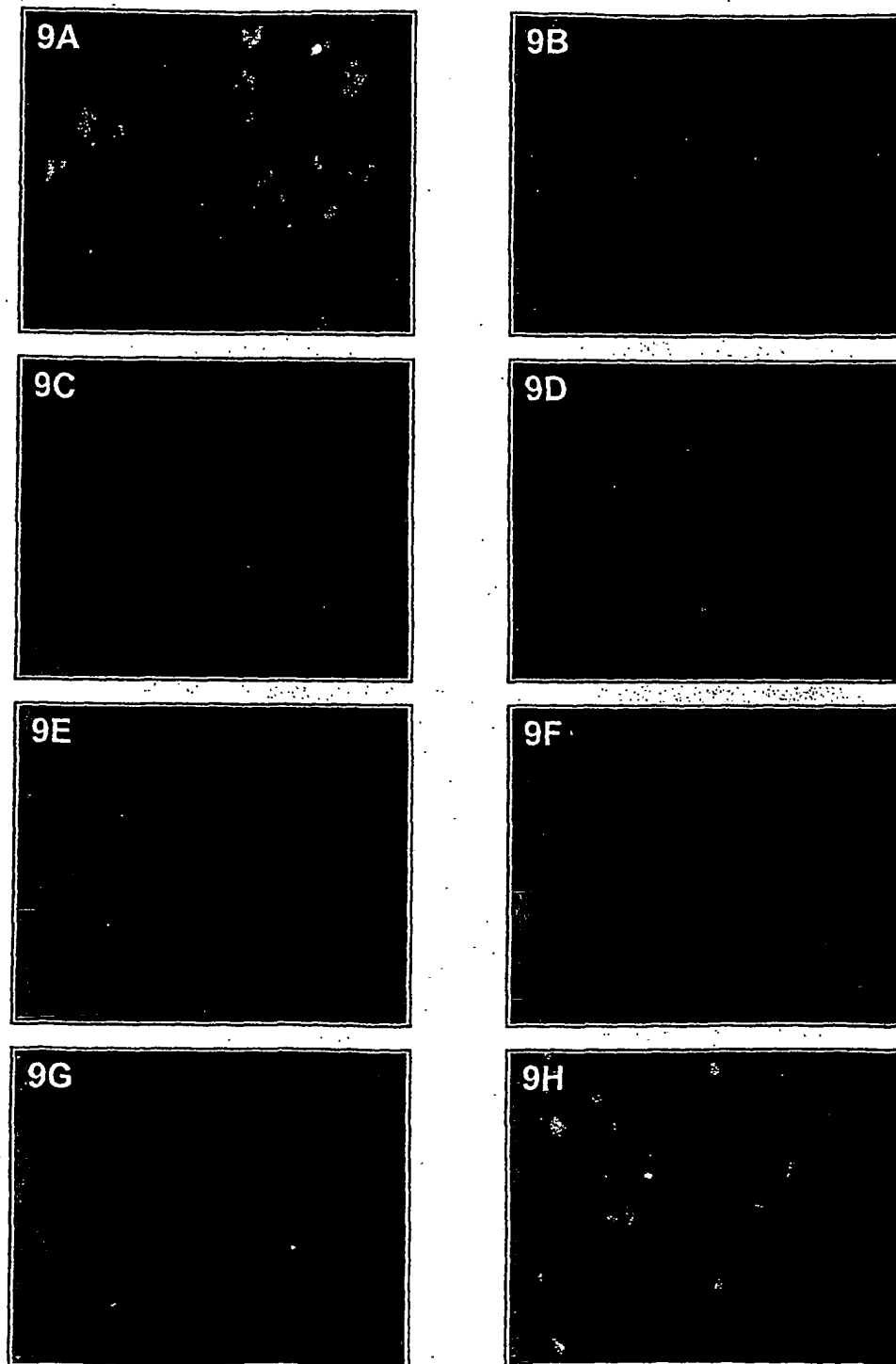
Fig. 7

5/20



**Fig. 8**

6/20



**Fig. 9**

7/20

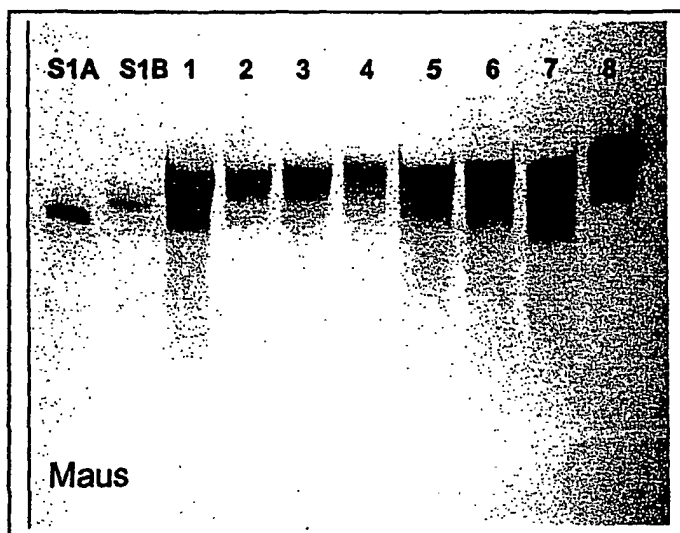


Fig. 10

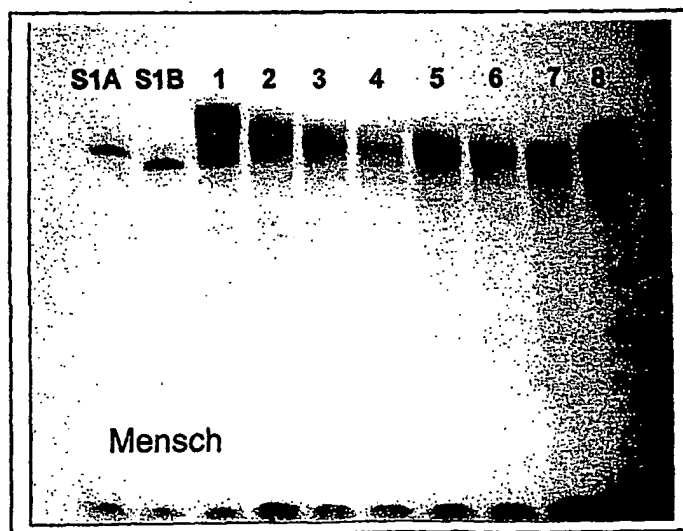
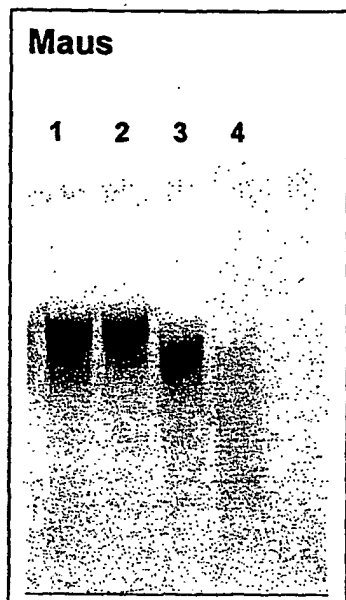
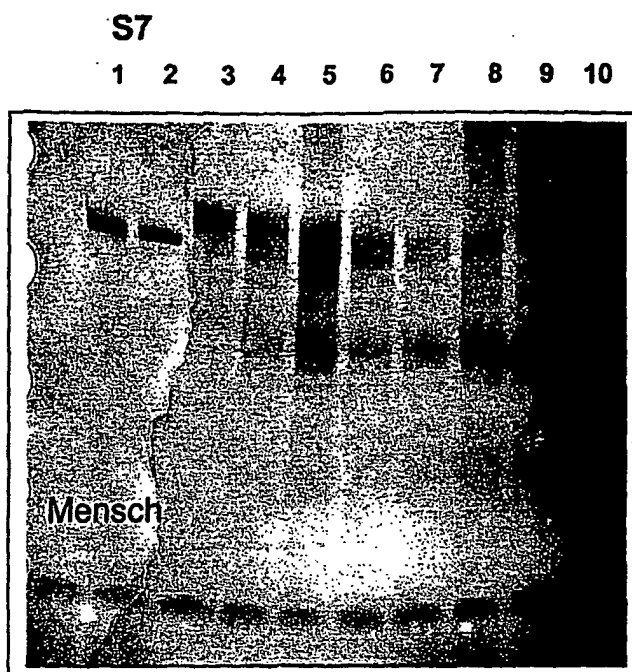


Fig. 11

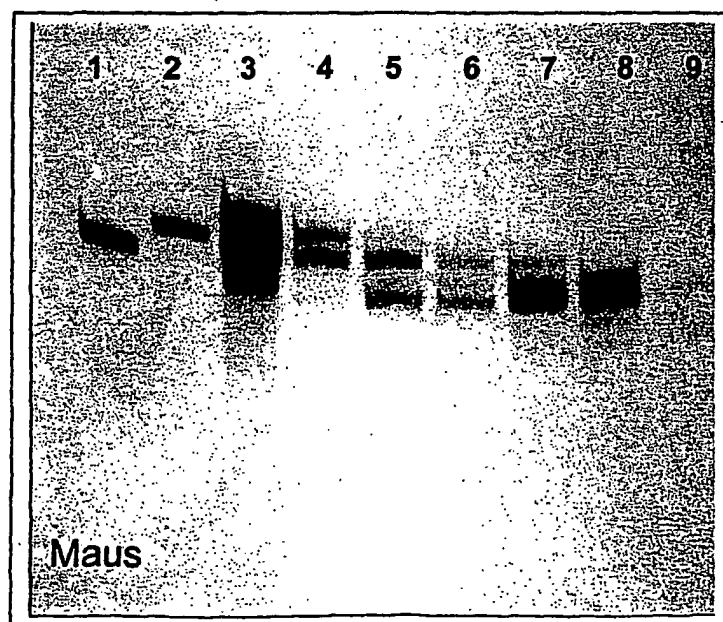
8/20



**Fig. 12**



**Fig. 13**



**Fig. 14**

9/20

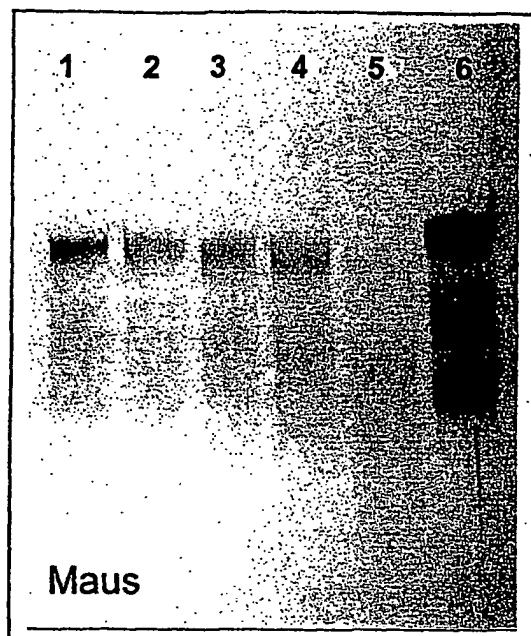


Fig. 15

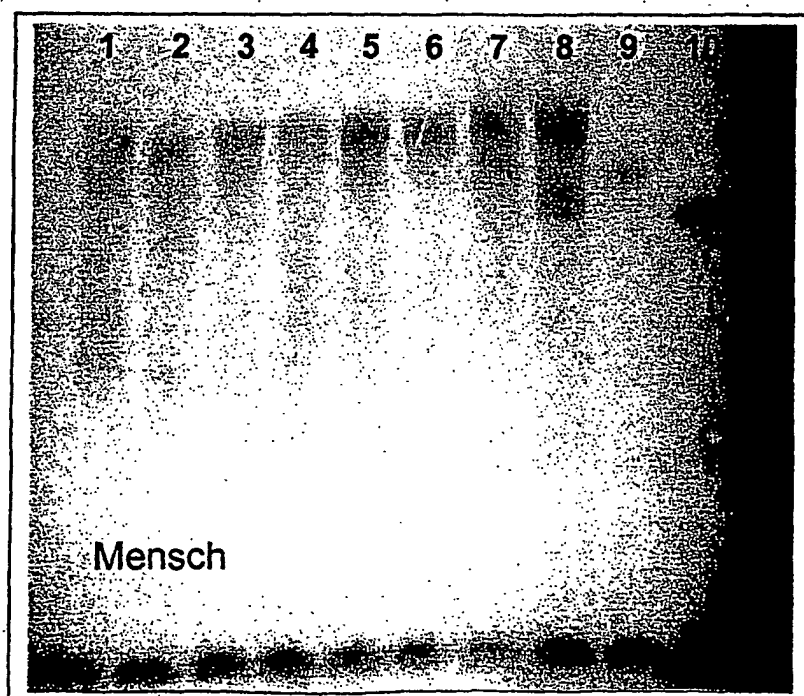
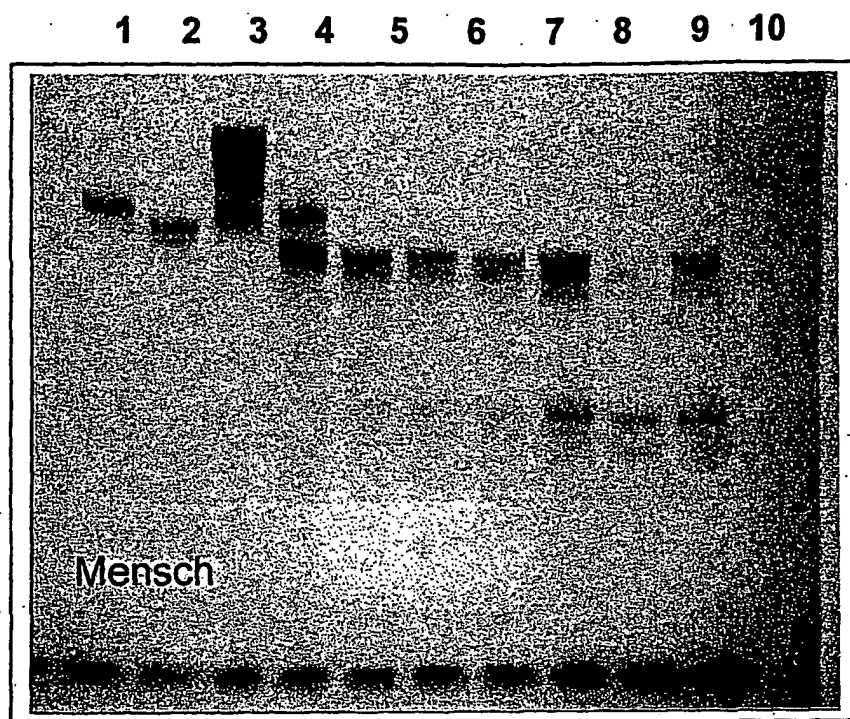


Fig. 16

10/20



**Fig. 17**

11/20

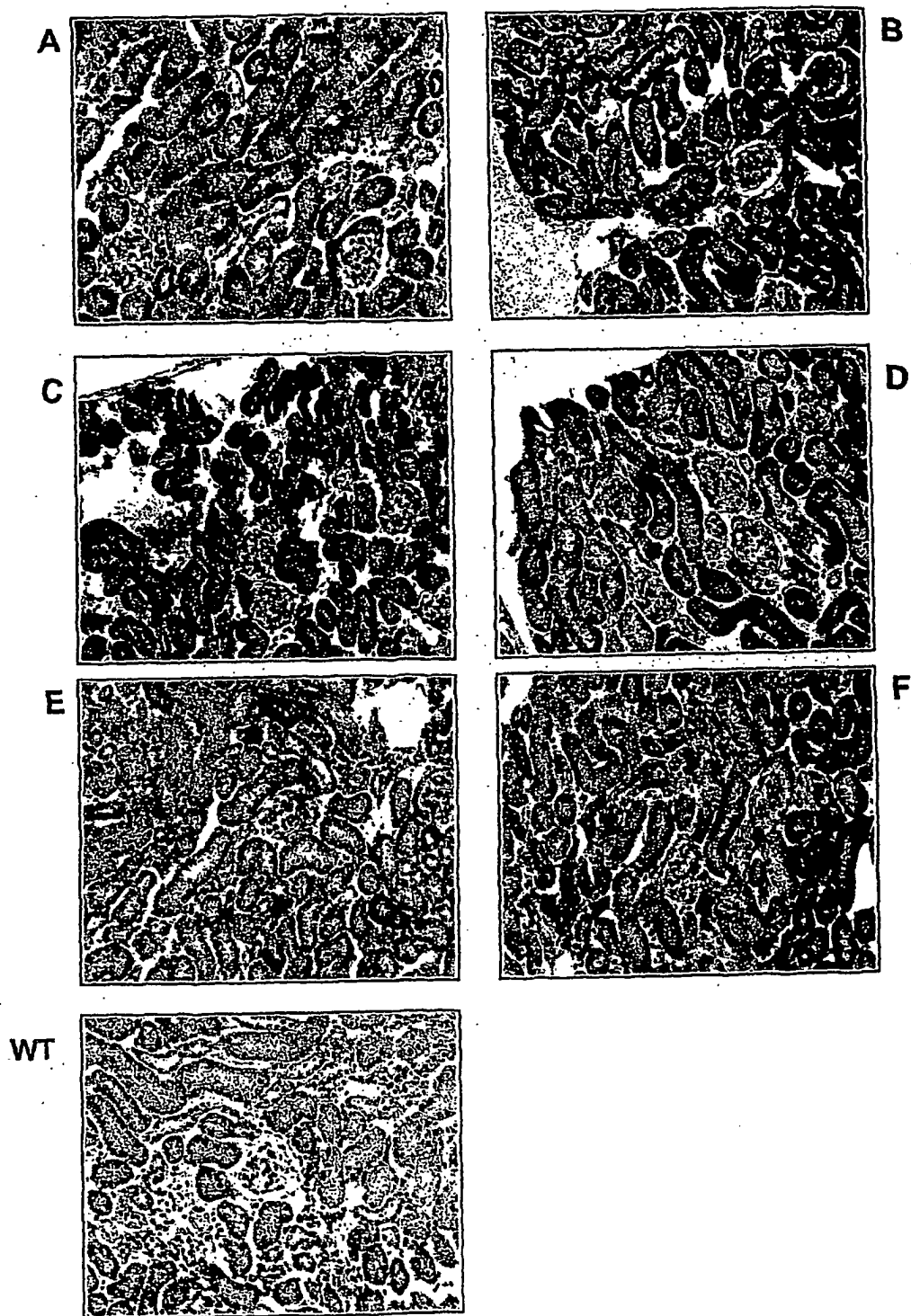


Fig. 18



12/20

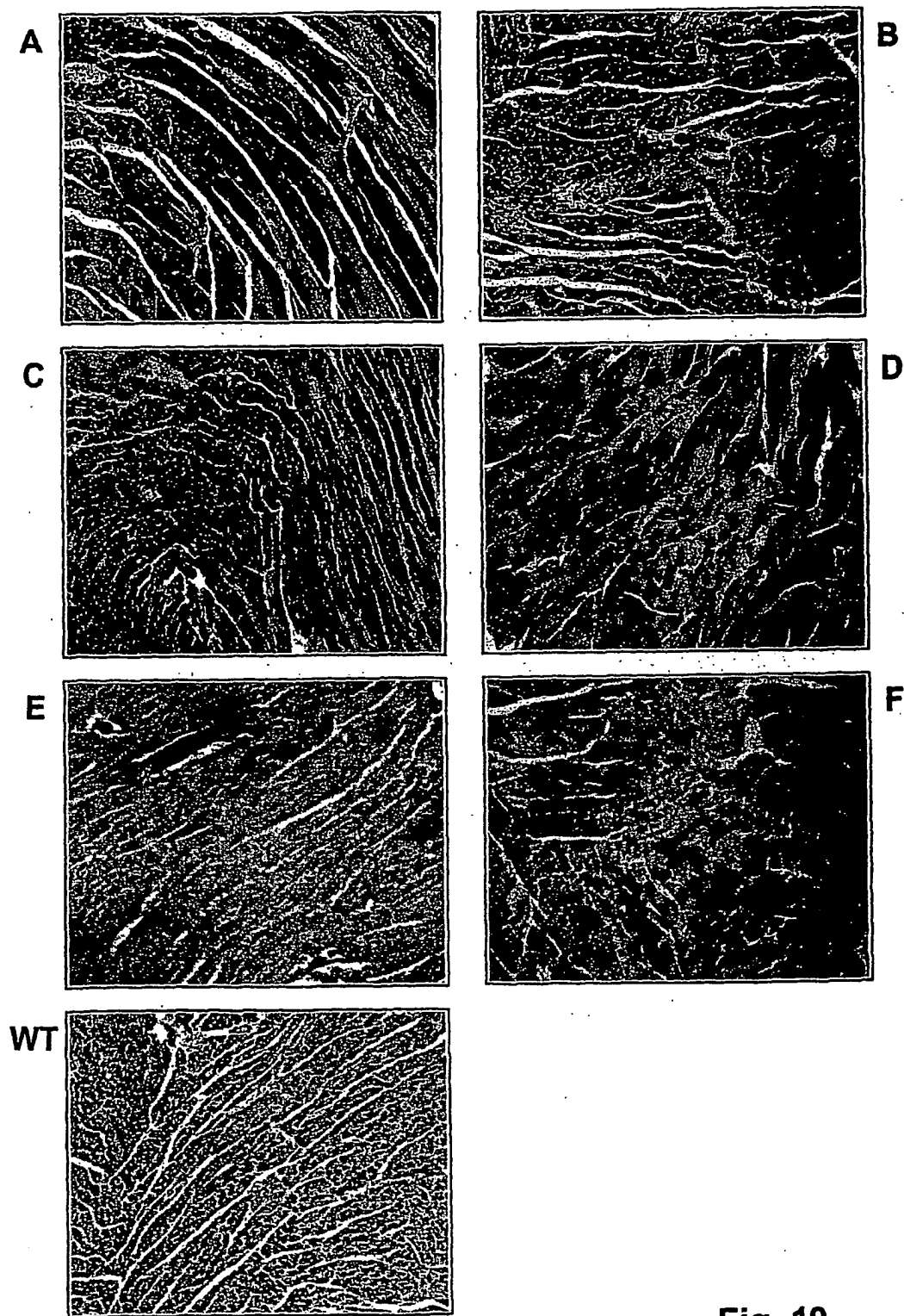


Fig. 19

13/20

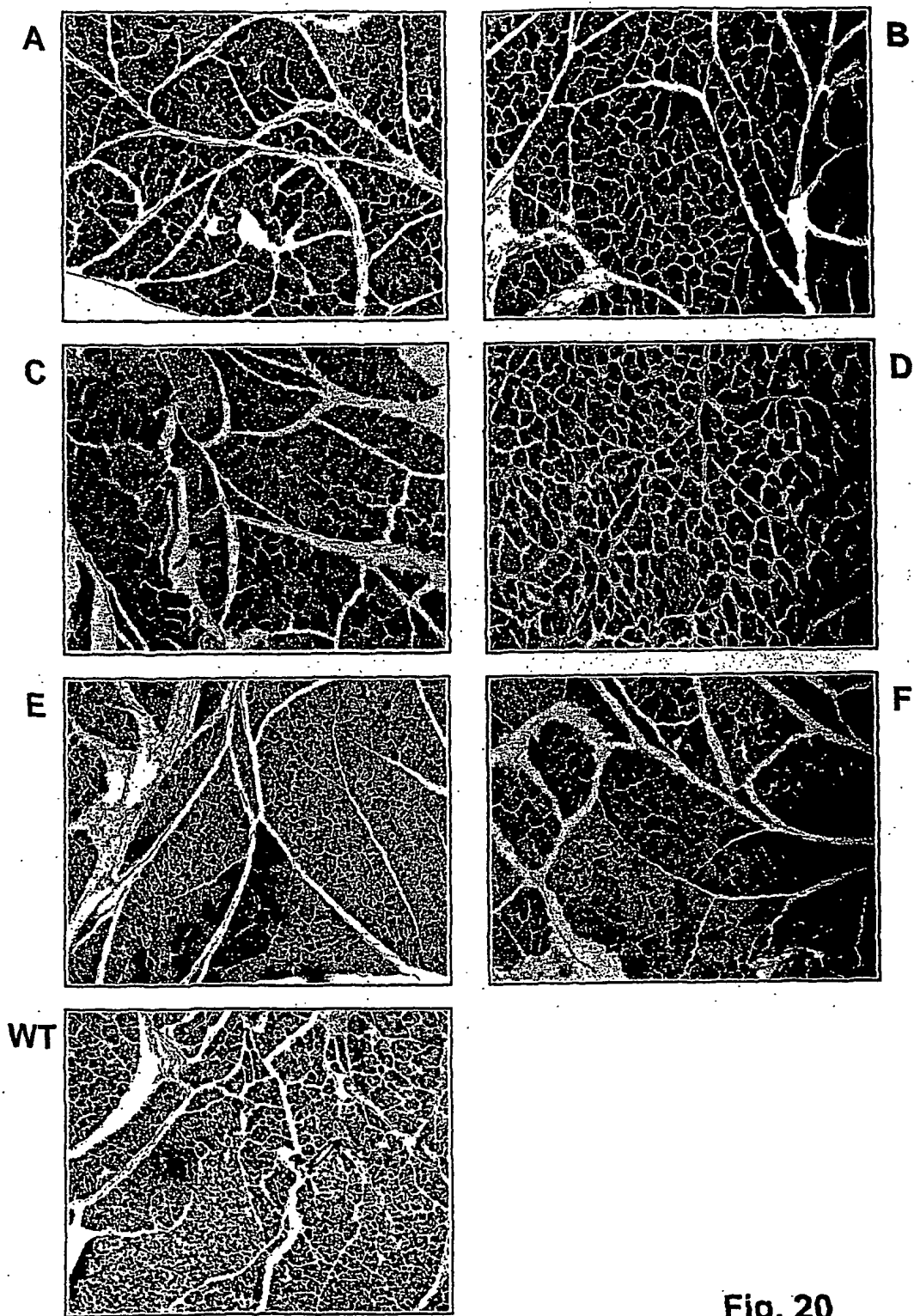
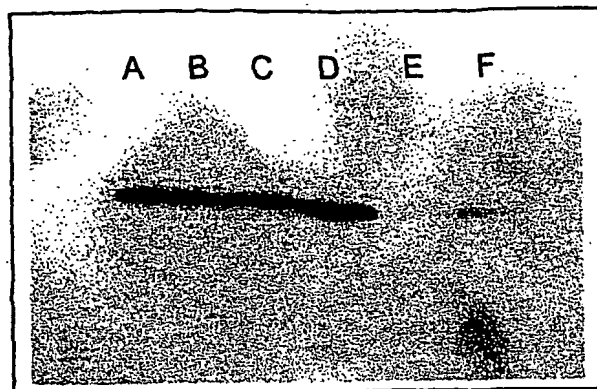
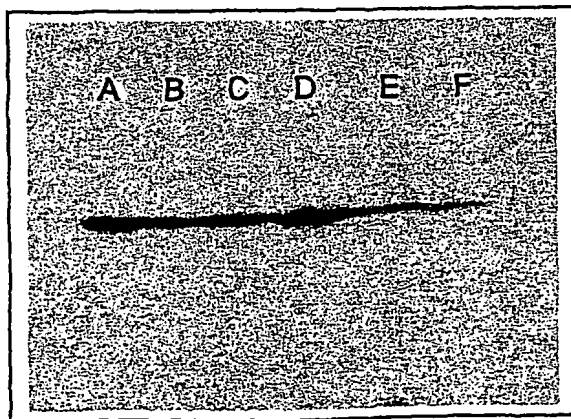


Fig. 20

14/20



**Fig. 21**



**Fig. 22**

15/20

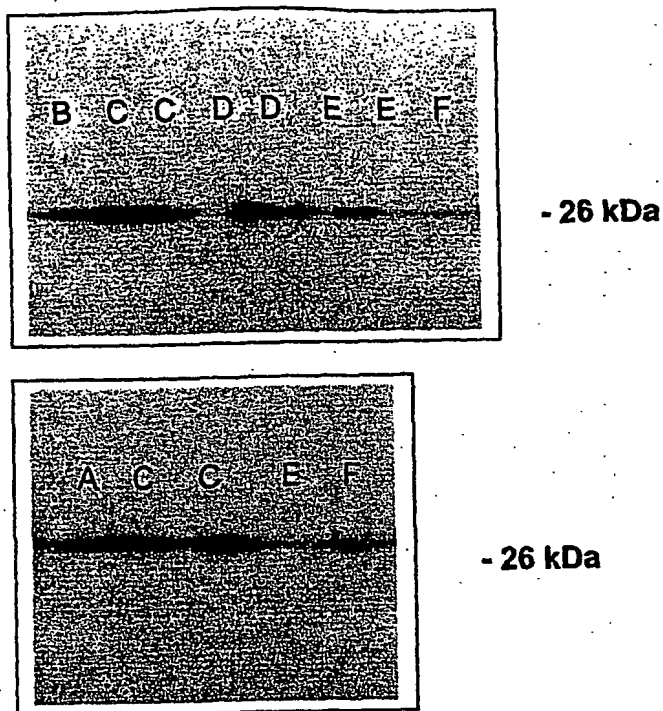


Fig. 23

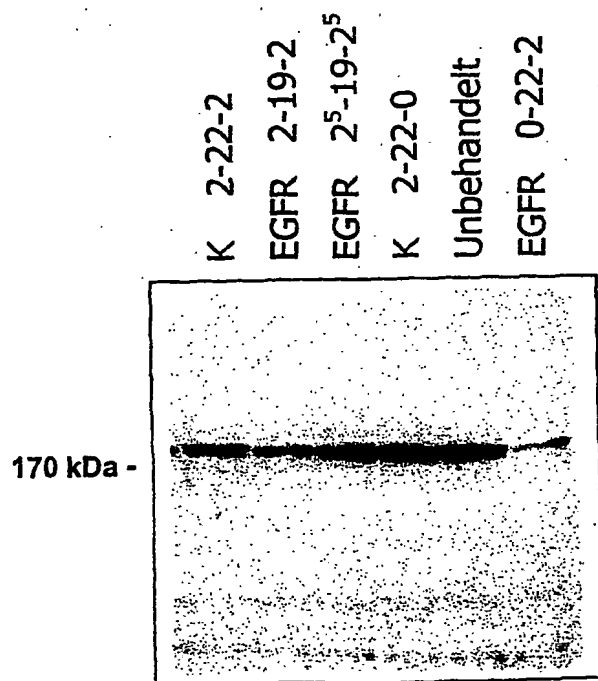


Fig. 24

16/20

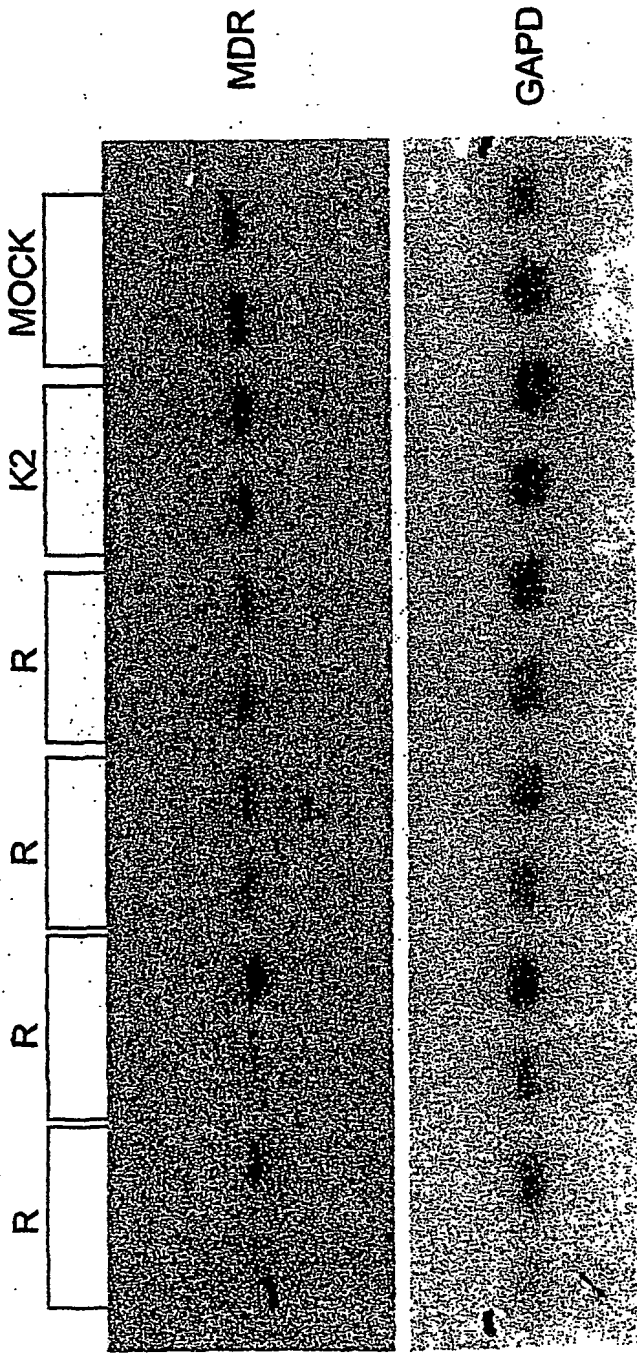


Fig. 25a

17/20

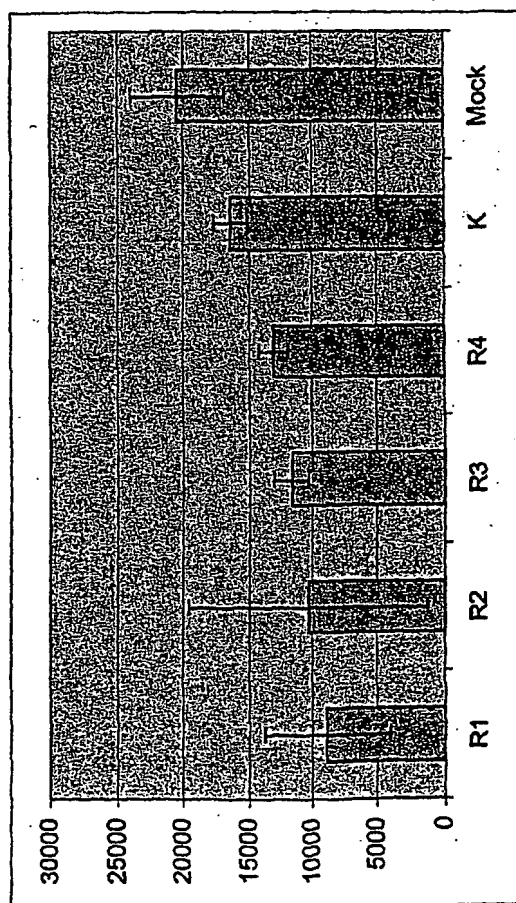


Fig. 25b

18/20

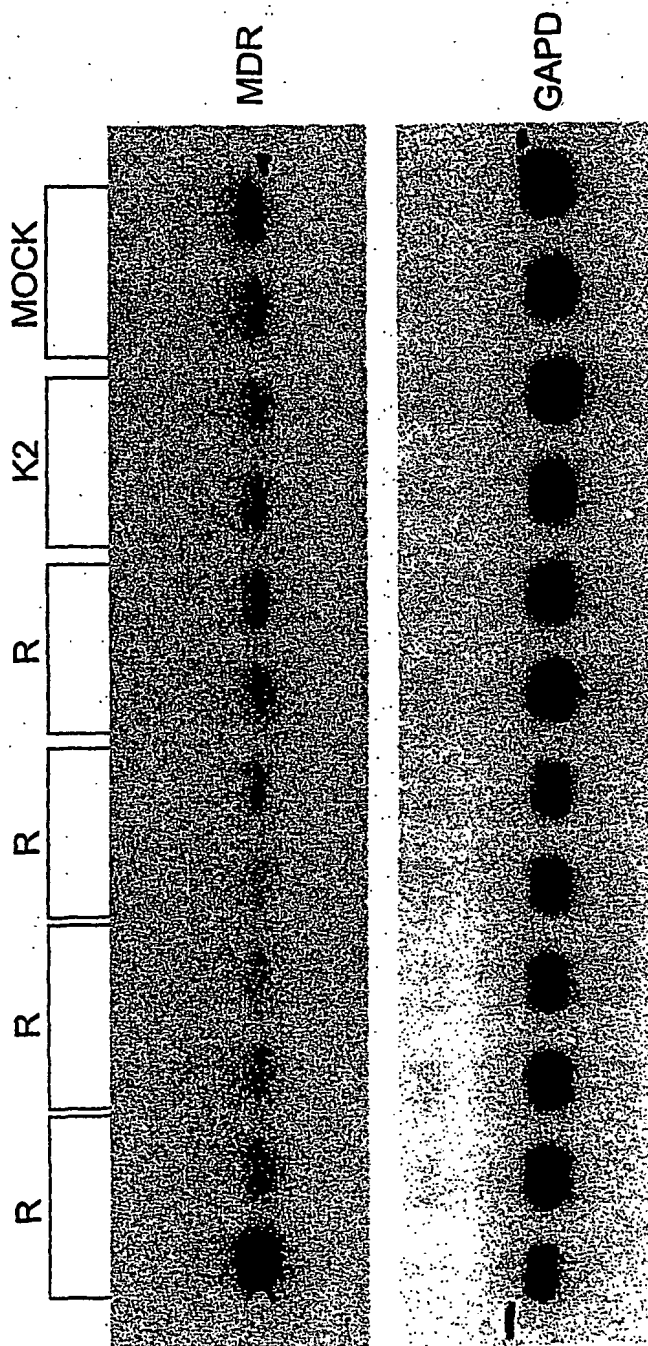


Fig. 26a

19/20

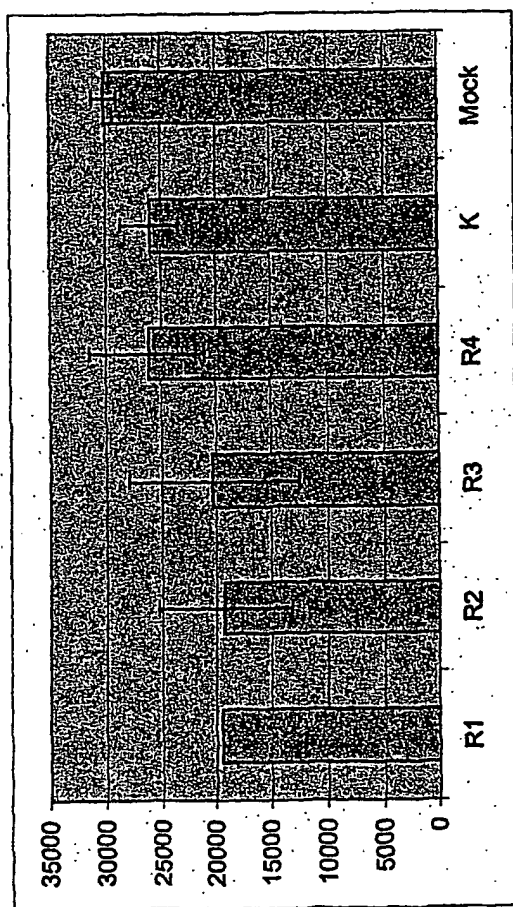


Fig. 26b



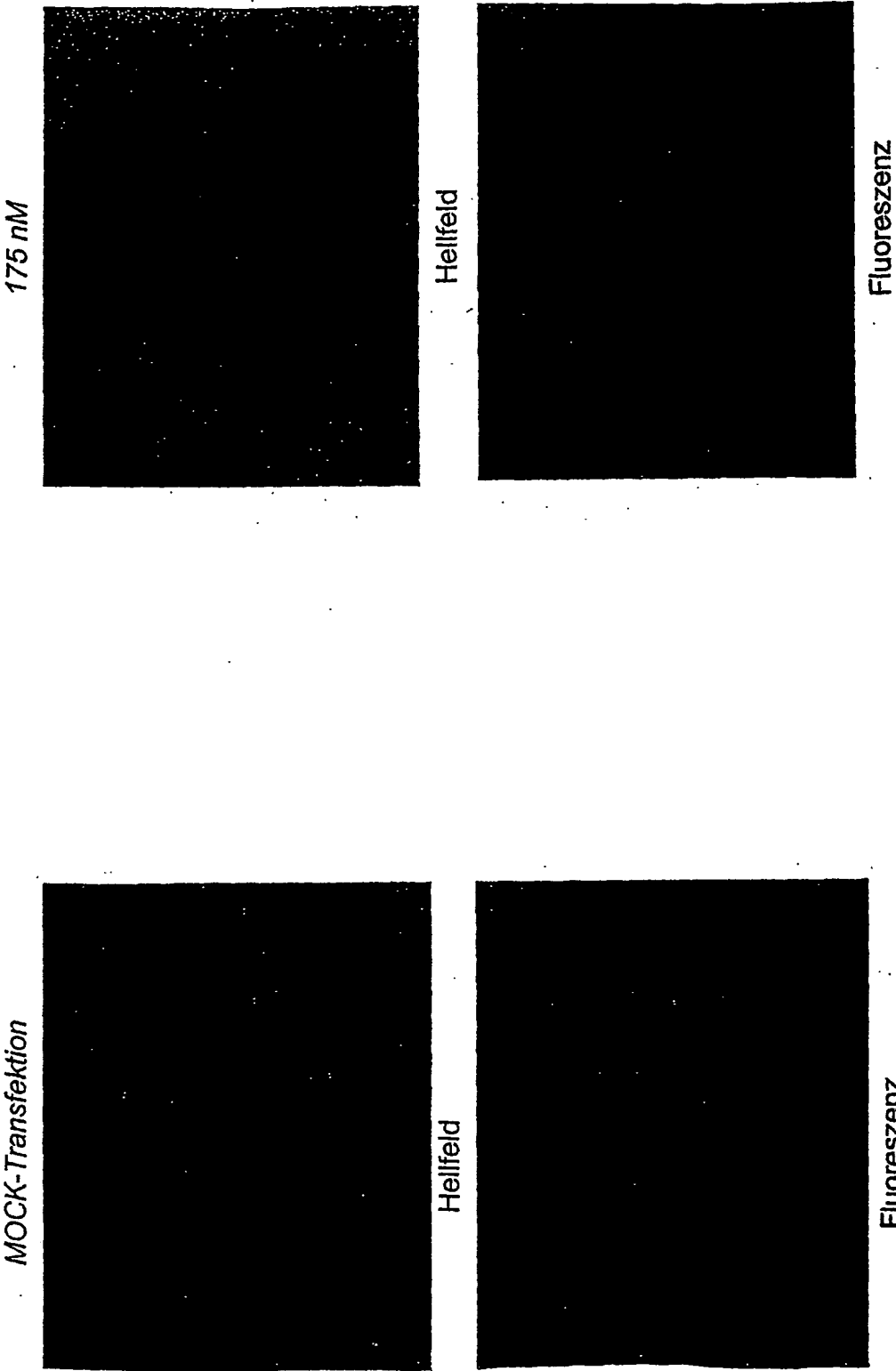


Fig. 27

## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression  
eines Zielgens

&lt;130&gt;

10 &lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;160&gt; 142

15 &lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Eph A1

&lt;310&gt; NM00532

25

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ephrin A1

&lt;310&gt; NM00532

30 &lt;400&gt; 1

atggagcggc	gctggcccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcg	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctgggtgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
35 cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacctg	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
40 ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgttgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcaggtg	caccccgcac	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgctgc	840
45 cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccgggggagg	gccccaggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaa	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacac	tgtgaggtgt	tcccagtgtc	agggcacagc	acaggacggg	1140
50 gggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cggggggccc	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agttagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactgggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
55 tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaacccagg	1500
gtcttgcctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgtgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgtgcttg	ggattctcgt	tttcgggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
60 cactgacccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggg	1800
acctccaggc	atacaggagc	cctgcacagg	gagccttggg	ctttacccgg	aggctggtct	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

5 ggagagtttg gggaagtgtatcggagggaccctcagggtccccagccagga ctgcaagact 1980  
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcccagggtggcc agtggtggaa ctcccttcga 2040  
 gaggcaacta tcatggggcca gtttagccac ccgcatattc tgcattctgga aggcgtcgtc 2100  
 acaaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160  
 ttcttgaggag agcgggagga ccagctgggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220  
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280  
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgactttgg cctgactcgc 2340  
 ctccctggatg actttgatgg cacatacga acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400  
 acagccccctg aagccattgc ccatcggtatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460  
 10 gggatttgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520  
 caggagggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttgc cccctcctgt ggactgccct 2580  
 gccctctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640  
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca acccccactc cctgcggacc 2700  
 attgccaact ttgaccccag ggtgactctt cgctggcca gcctgagtgg ctcatatggg 2760  
 15 atcccgatatc gaaccgtctc tgagtggctc gattccatag gcatgaaacg ctacatcctg 2820  
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880  
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940  
 ggattcaagg actga 2955

20 <210> 2  
 <211> 3042  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25 <300>  
 <302> ephrin A2  
 <310> XM002088

30 <400> 2  
 gaagtgcgc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcggtgc aggcgtgcgg 60  
 gtgtgcggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcg catggagctc 120  
 caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180  
 35 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240  
 ctacacacacc cgtatggcaa aggggtgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300  
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgat tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360  
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagtt tactgtacgt 420  
 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480  
 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac ttccagaagc gcctgttcac caagattgac 540  
 40 accattgcgc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600  
 aacgtggagg agcgtccctg ggggcccgtc acccgcaaag gcttctacct ggccttccag 660  
 gatctcgggtg cctgtgtggc gctgctctct gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720  
 ctgctgcagg ccctggccca cttccctgag accatcgccg gctctgatgc acctccctg 780  
 gccactgtgg ccggcacctg tgtggacat gccgtggtgc caccgggggg tgaagagccc 840  
 45 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctggtgcca ttgggcagtg cctgtgccag 900  
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgctggatt ttttaagt 960  
 gaggcattct agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggt 1020  
 gccacctctt gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctgaggacc agcgtcgatg 1080  
 ccttgcacac gacccccctc cgccccacac taactcacag ccgtgggcat ggggtccaag 1140  
 50 gtggagctgc gctggacgcc ccctcaggac agcgggggcc gcgaggacat tgtctacagc 1200  
 gtcacctgcg aacagtgtct gcccagatct ggggaatgc ggccgtgtga ggccagtgtg 1260  
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320  
 ccccatatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380  
 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440  
 55 ctggaggggc gcagcaccac ctgccttagc gtctcctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500  
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560  
 gtgcgcccga ccgagggttt ctccgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620  
 ctggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680  
 60 ttccagagcg tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtgggtgtc 1740  
 ggtgtgggtc tgcttctggg gctggcagga tttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800  
 aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860  
 cccctgaaga catagctgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

	ttcactaccg	agatccatcc	atcctgtgtc	actcggcaga	aggtgatcgg	agcaggagag	1980
	tttggggagg	tgtacaaggg	catgctgaag	acatcctcgg	ggaagaagga	ggtgccgggtg	2040
	gccatcaaga	cgctgaaagc	cggctacaca	gagaagcagc	gagtggaactt	cctcggcgag	2100
	gccgggcatca	tggggccagtt	cagccaccac	aacatcatcc	gcctagaggg	cgatcatctcc	2160
5	aaatacaagc	ccatgatgat	catcactgag	tacatggaga	atggggccct	ggacaagtgc	2220
	cttcggggaga	aggatggcga	gttcagcgtg	ctgcagctgg	tgggcatgct	gcggggcatc	2280
	gcagctggca	tgaagtacct	ggccaacatg	aactatgtgc	accgtgacct	ggctgcccgc	2340
	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctgggtctgc	aagggtgtctg	actttggcct	gtcccgcgtg	2400
	ctggaggacg	accccgaggc	cacctacacc	accagtggcg	gcaagatccc	catccgctgg	2460
10	accgccccgg	aggccatttc	ctaccggaag	ttcacctctg	ccagcgacgt	gtggagcttt	2520
	ggcattgtca	tgtgggaggt	gatgacctat	ggcgagcggc	cctactggga	gttgtccaac	2580
	cacgaggtga	tgaagccat	caatgatggc	ttccggctcc	ccacacccat	ggactgcccc	2640
	tccgccatct	accagctcat	gatgcagtgc	tggcagcagg	agcgtgcccc	ccgccccaaag	2700
	ttcgctgaca	tcgtcagcat	cctggacaag	ctcattcgtg	cccctgactc	cctcaagacc	2760
15	ctggctgact	ttgacccccg	cgtgtctatc	cggctcccca	gcacgagcgg	ctcggagggg	2820
	gtgcccttcc	gcacgggtgc	cgagtggctg	gagtcacatca	agatgcagca	gtatacggag	2880
	cacttcatgg	cggccgggta	cactgccatc	gagaaggtgg	tgcagatgac	caacgacgac	2940
	atcaagagga	ttgggggtgcg	gctgcccggc	caccagaagc	gcacgccta	cagcctgctg	3000
20	ggactcaagg	accaggtgaa	cactgtgggg	atccccatct	ga		3042
	<210>	3					
	<211>	2953					
	<212>	DNA					
25	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	ephrin A3					
	<310>	NM005233					
30	<400>	3					
	atggattgtc	agctctccat	cctcctcctt	ctcagctgct	ctgtttctcga	cagcttcggg	60
	gaactgattc	cgcagccttc	caatgaagtc	aatctactgg	attcaaaaaac	aattcaaggg	120
	gagctgggct	ggatctctta	tccatcacat	gggtgggaag	agatcagtgg	tgtggatgaa	180
35	cattacacac	ccatcaggac	ttaccagggtg	tgcaatgtca	tggaccacag	tcaaaacaat	240
	tggctgagaa	caaactgggt	ccccaggaac	tcagctcaga	agattttatgt	ggagctcaag	300
	ttcactctac	gagactgcaa	tagcattcca	ttggttttag	gaacttgcaa	ggagacattc	360
	aaactgtact	acatggagtc	tgatgatgat	catgggggtga	aatttcgaga	gcacagttt	420
	acaaagattg	acaccattgc	agctgatgaa	agtttctactc	aaatggatct	tggggaccgt	480
40	attctgaagc	tcaacactga	gattagagaa	gtaggtcctg	tcaacaagaa	gggattttat	540
	ttggcatttc	aagatggttg	tgcttgtgtt	gccttgggtg	ctgtgagagt	atacttcaaa	600
	aagtgcccat	ttacagtga	gaatctggct	atgtttccag	acacgggtacc	catggactcc	660
	cagtcctctg	tggaggttag	agggtcttgg	gtcaacaatt	ctaaggagga	agatcctcca	720
	aggatgtact	gcagtacaga	aggcgaatgt	cttgtaacca	ttggcaagtg	ttcctgcaat	780
45	gctggctatg	aagaaagagg	ttttatgtgc	caagcttgtc	gaccagggtt	ctacaaggca	840
	ttggatggta	atatgaagtg	tgctaagtgc	ccgcctcaca	gttctactca	ggaagatgg	900
	tcaatgaact	gcaggtgtga	gaataattac	ttccgggcag	acaaagaccc	tccatccatg	960
	gcttgtaccc	gacctccatc	ttcaccaaga	aatgttatct	ctaataataa	cgagacctca	1020
	gttatccttg	actggagttg	gccctggac	acaggaggcc	ggaaagatgt	taccttcaac	1080
50	atcatatgta	aaaaatgttg	gtggaatata	aaacagtgtg	agccatgcag	cccaaagtgc	1140
	cgcttctctc	ctcgacagtt	tggactcacc	aacaccacgg	tgacagtgc	agaccttctg	1200
	gcacatacta	actacacctt	tgagattgat	gccgttaatg	gggtgtcaga	gctgagctcc	1260
	ccaccaagac	agtttgctgc	ggtcagcatc	acaactaatc	aggctgtctc	atcacctgtc	1320
	ctgacgatta	agaaagatcg	gacctccaga	aatagcatct	ctttgtcctg	gcaagaacct	1380
55	gaacatccta	atgggatcat	attggactac	gaggtcaaat	actatgaaaa	gcaggaacaa	1440
	gaaacaagtt	ataccattct	gagggaaga	ggcacaagt	ttaccatcag	tagcctcaag	1500
	cctgacacta	tatacgatt	ccaaatccga	gcccgaacag	ccgctggata	tgggacgaac	1560
	agccgcaagt	ttgagtttga	aactagtcca	gactctttct	ccatctctgg	tgaagtagc	1620
	caagtggta	tgatcgccat	ttcagcggga	gtagcaatta	ttctcctcac	tgttgtcatc	1680
60	tatgttttga	ttgggaggtt	ctgtggctat	aagtcaaaac	atggggcaga	tgaaaaaaga	1740
	cttcattttg	gcaatgggca	tttaaaactt	ccaggtctca	ggacttatgt	tgaccacat	1800
	acatatgaag	accctaccca	agctgttcat	gagtttgcca	aggaattgga	tgccaccaac	1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggctcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atgggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgcccc	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcactctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtgt	2280
	aagggtttctg	atttcggact	ttcgcggtgc	ctggaggatg	accagaagc	tgcttatata	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcaggtgg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgcccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atccccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttcttg	accaaagcaa	tgtggatata	tctaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatgggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	ggctggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggcccc	2940
20	gttccccgtg	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	gggtgtatatt	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttccgg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcattgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaaag	360
	gggtttttacc	tgccttttca	ggatgtgggg	gcttgcacgc	ccctgggtatc	agtcctgtgtg	420
	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttctctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatggtgaat	ggctggtaac	cattggcaac	600
	tgcctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaaagcttg	caaaatttga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaag	gcccacccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccttcac	ccgtccacca	tctgtcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacagggtg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctgggt	accccagcaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	cacccacacg	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtgt	1080
50	tccaaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggctgg	aaccagatcg	gcccaatggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcggg	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaacctctc	cacttcctat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccgatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtctct	ctgggtctctg	tctcgggcag	tgtggtgtctg	1500
	gtggtaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggt	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	caaagaaat	tgacgcctcc	1680
60	tgcattaaaga	ttgaaaaagt	tataggagtg	ggtgaatttg	gtgagggtatg	gactggcgct	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctgggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttcctgagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgaccat	1860

	ccgaacatca	ttcacttggg	aggcgtgggc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcattcagc	tggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcctcgtga	tctggccgca	cggaacatcc	tggtgaacag	caacttggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccagg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggtactg	cagaagcaat	tgcttatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgtgtc	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggt	tacccctcc	aatggactgc	cccattg	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccctgaa	ttctctgctg	tggtatcagt	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataccaca	2640
	ctagaggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattgggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccg	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atgggtttttc	aaactcggtg	cccttcatgg	attattttat	gtacatctg	gctgctccgc	60
30	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttctct	ccaccctatg	ggtgggaaga	aattagtgg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaaagcat	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctg	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gatttttcta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacatttta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccga	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggttc	tgtcaaagt	600
	tactacaaga	agtgtgtgtc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgtact	660
40	ggttcagaat	tttctctctt	agtcgagggt	cgaggacat	gtgtcagcag	tgagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	agtcgagaag	gagaatggtt	agtgcccat	780
	ggaaaatgta	ctgcaaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acactgtgta	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgtgtgtc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggctcca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tgaggtcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtaag	cgggtgcagt	gggagcagg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gatttagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgatc	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgtg	tgaggtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcattcccat	ggagtcata	cagaatatga	aatcaagat	1440
	tacgagaag	atcaaaagga	acggacctac	tcaaacagta	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccatttaata	atctgaaacc	aggaacagt	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggttatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggacat	cattttgggtg	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcaccaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggaccc	aaattgagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattgg	1920
	gcaggagaat	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagttagcca	taaaaaccct	gaaagtgggt	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcatttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatcaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acctatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtg	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataaatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggctatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgtctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrectrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrectrgn	60
30	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmycsm	bmrnarnvndn	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmnga	tggcccccg	cggggcgcg	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcgcg	cggccacctg	cgtgtccg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgtctacgag	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcg	480
	ccggcgcgct	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgccctgggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgccggcgtc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtggtgg	720
	tcccctcagc	aagcgcggt	tctacctggc	cttcaggagc	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcatctact	ataagaagtg	cctgcctatg	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcggagcca	gtgacggggg	ccgactcgct	ctcactgggt	gaggtgaggg	gccagtgctg	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggtc	960
45	cgtgcccac	ggcaaatg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcggcg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgtgcc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgtcctcagc	ctgcacccgc	ccaccctcgc	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgatgaat	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccct	ccctggagcc	1260
50	aggtggccgc	agtgacatca	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgctgcccct	gggactgag	1320
	ccgctgcgag	gcattgtggg	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtga	1380
	ggccagccctg	ctgggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggg	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcgg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	ccgaaccag	gcagcccg	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcgagc	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagcccga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccggggaaac	1800
	cgggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggtatctg	ctgacgctca	tcacgggccc	1860
60	ggtgggtgct	ctgctcctgc	tcatctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcgggccc	cagtttctact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctcttg	agactccggg	gaagtctgct	acgggagggt	2160
	gcgggtgcc	gggcagcggg	atgtgcccg	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgccctcgagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgccc	caacgtcctg	gttgacagca	acctggctctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttcgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggagg	2760
	gtaccgcctg	cccgacccca	tgggctgccc	ccacgccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccggggcg	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gtcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccaccccc	2940
	tgcccttcgtc	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcggtg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggttgact	ccatccgcac	gggcccgtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcaccctc	atggggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgcgggccca	3180
20	gctgaccagc	acccaggggc	cccgcgggca	cctctga			3217
	<210> 7						
	<211> 1497						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<308> U83508						
30	<300>						
	<302> angiopoietin 2						
	<310> U83508						
35	<400> 7						
	atgacagttt	tccttttctt	tgcttttctc	gctgccattc	tgactcacat	agggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatggggca	120
	tggtgcctta	ctttcattct	tccagaacac	tatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaaccga	tttctcttcc	240
40	cagaaaactt	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgttgaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggtaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tggtgagacc	caggactact	atcaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggaagattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaagga	agagtgggac	accttaaagg	aagagaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttggtta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtcacaca	780
	cttgtcaatc	tttgcactaa	agaagggtgt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggt	ttaataaaaag	tggaaatctac	900
	actattttata	ttaataatat	gccagaaccc	aaaaagggtg	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggaggtt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tggaagggaat	ataaaaatggg	ttttggaaaat	ccctccgggtg	aatattgggt	ggggaatgag	1080
	tttatttttg	ccattaccag	tcagaggcag	tcacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tatagggttgt	atttaaaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaatgtgcc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtggttttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497



<210> 8  
<211> 3417  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5  
<300>  
<310> XM001924

10  
<300>  
<302> Tiel

<400> 8  
atggtctggc ggggtgcccc tttcttgctc cccatcctct tcttggttc tcatgtgggc 60  
gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcgggtca cggaccccc gcgcttcttc 120  
15 ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180  
ctgctgctgg agaaggacga cgtatcgtg cgcacccgc cggggccacc cctgcgcctg 240  
gcgcgcaacg gttcgcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300  
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg ggcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360  
aacagccctg gagccacact gcttcacagc aaggtcacac aactgtgaa caaaggtgac 420  
20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480  
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggcg gttcctgctg 540  
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcatctaca gtgccactta cctggaagcc 600  
agccccctgg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660  
gggccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgccatcatg gaggtgtctg ccacgaccat 720  
25 gacggcgaaat gtgtatgccc ccctggcttc actggcacc cgtgtgaaca ggctgcaga 780  
gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtgcacc gcataatcagg ctgccggggc 840  
ctcaccttct gcctcccaga cccctatggc tgctcttggt gatctggctg gagaggaagc 900  
cagtgcgaag aagcttggtc ccctggctcat tttggggctg attgccgact ccagtgccag 960  
tgtcagaatg gtggcacttg tgaccgggtt agtgggtgtg tctgccccctc tgggtggcat 1020  
30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctccagaactg 1080  
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggga cccctcccc 1140  
gtcgggggca gcataagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200  
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggt tcttgccggac 1260  
agtgggttct gggagtgcgc tgtgtccaca tctggcgccc aagacagccg gcgcttcaag 1320  
35 gtcaatgtga aagtgccccc cgtgccccct gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380  
gcgcagcttg tggctcccc gctggtctcg ttctctgggg atggacccat ctccactgtc 1440  
cgctgcact acgggcccc ggacagtacc atggactggt cgaccattgt ggtggacccc 1500  
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtg tctgtgacag 1560  
ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc ctcccaccct catgaccaca 1620  
40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtgga aggcactgac 1680  
cggctgcgag tgagctgggt cttgcccttg gtgcccgggc cactgggtggg cgacgggttc 1740  
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggg gggagaacgt ctcatcccc 1800  
cagccccgca ctgccctcct gacgggactc acgcctggca cccactacca cctggatgtg 1860  
cagctctacc actgcaccct cctggggccc gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920  
45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagccccagg cctctcaga ctccgagatc 1980  
cagctgacat ggaagcacc cggaggctctg cctggggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040  
tgacaggtgg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100  
acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttccg catgcggggc 2160  
agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220  
50 ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280  
ctgatcctgg cgggtgtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgcctt 2340  
ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400  
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttacagtcag ggaccttgac acttaccogg 2460  
55 cggccaaaac tgcagccga gccctgagc taccagtgac tagagtggga ggacatcacc 2520  
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccagggtc tccgggcat gatcaagaag 2580  
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgtgaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640  
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700  
atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760  
60 cctacggga acctgctaga tttctgcgg aaaagccggg tccatagagac tgaccagct 2820  
tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880  
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca caggacctg 2940  
gctgcccgga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5	tctcggggag	aggaggttta	tgtgaagaag	acgatggggc	gtctccctgt	gcgctggatg	3060
	gccattgagt	ccctgaacta	cagtgtctat	accaccaaga	gtgatgtctg	gtccttttga	3120
	gtccttcttt	gggagatagt	gagccttgga	ggtacaccct	actgtggcat	gacctgtgcc	3180
	gagctctatg	aaaagctgcc	ccagggctac	cgcatggagc	agcctcgaaa	ctgtgacgat	3240
	gaagtgtacg	agctgatgcg	tcagtgtctg	cgggaccgtc	cctatgagcg	accccccttt	3300
	gcccagattg	cgctacagct	aggccgcagt	ctggaagcca	ggaaggccta	tgtgaacatg	3360
	tcgctgtttg	agaacttcac	ttacgcgggc	attgatgcca	cagctgagga	ggcctga	3417
10	<210> 9						
	<211> 3375						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> TEK						
	<310> L06139						
	<400> 9						
20	atggactctt	tagccagctt	agttctctgt	ggagtcagct	tgctcccttc	tggaaactgtg	60
	gaaggtgcc	tggacttgat	cttgatcaat	tccctacctc	ttgtatctga	tgctgaaaca	120
	tctctcacct	gcattgcctc	tgggtggcgc	ccccatgagc	ccatcaccat	aggaagggac	180
	tttgaagcct	taatgaacca	gcaccaggat	ccgctggaag	ttactcaaga	tgtgaccaga	240
	gaatgggcta	aaaaagttgt	ttggaagaga	gaaaaggcta	gtaagatcaa	tggtgcttat	300
25	ttctgtgaag	ggcgagttcg	aggagaggca	atcaggatac	gaaccatgaa	gatgcgtcaa	360
	caagcttcct	tcctaccagc	tactttaact	atgactgtgg	acaagggaga	taacgtgaac	420
	atatctttca	aaaaggtatt	gattaaagaa	gaagatgcag	tgatttacia	aaatgggtcc	480
	ttcatccatt	cagtgtcccg	gcatgaagta	cctgatattc	tagaagtaca	cctgcctcat	540
	gctcagcccc	aggatgctgg	agtgtactcg	gccaggata	taggaggaaa	cctcttcacc	600
30	tcggccttca	ccaggctgat	agtccggaga	tgtgaagccc	agaagtgggg	acctgaatgc	660
	aaccatctct	gtactgcttg	tatgaacaat	gggtgtctgc	atgaagatac	tggagaatgc	720
	atttgccttc	ctgggtttat	gggaaggacg	tgtgagaagg	cttgtgaact	gcacacgttt	780
	ggcagaactt	gtaaaagaag	gtgcagtggg	caagagggat	gcaagcttta	tgtgttctgt	840
	ctccctgacc	cctatgggtg	ttcctgtgcc	acaggctgga	agggctctga	gtgcaatgaa	900
35	gcatgccacc	ctgggtttta	cgggccagat	tgtaagctta	gggtgcagctg	caacaatggg	960
	gagatgtgtg	atcgcttcca	aggatgtctc	tgctctccag	gatggcaggg	gctccagtgt	1020
	gagagagaag	gcataccgag	gatgacccca	aagatagtgg	atttgccaga	tcataataga	1080
	gtaaacagtg	gtaaatttaa	tccattttgc	aaagcttctg	gctggccgct	acctaataat	1140
	gaagaaatga	ccctggtgaa	gccggatggg	acagtgtctc	atccaaaaga	ctttaaccat	1200
40	acggatcatt	tctcagtagc	catattcacc	atccaccgga	tcctccccc	tgactcagga	1260
	gtttgggtct	gcagtgtgaa	cacagtggct	gggatgggtg	aaaagccctt	caacatttct	1320
	gttaaagttc	ttccaaagcc	cctgaatgcc	ccaaacgtga	ttgacactgg	acataacttt	1380
	gctgtcatca	acatcagctc	tgagccttac	tttggggatg	gaccaatcaa	atccaagaag	1440
	cttctataca	aaccgcgtta	tcactatgag	gcttggcaac	atattcaagt	gacaaatgat	1500
45	attgtttacac	tcaactattt	ggaacctcgg	acagaatatg	aactctgtgt	gcaactgggtc	1560
	cgctgtggag	agggtgggga	agggcatoct	ggacctgtga	gacgcttcac	aacagcttct	1620
	atcggaactcc	ctcctccaag	aggctctaat	ctcctgccta	aaagtcagac	cactctaaat	1680
	ttgacctggc	aaccaatatt	tccaagctcg	gaagatgact	tttatgttga	agtggagaga	1740
	aggtctgtgc	aaaaaagtga	tcagcagaat	attaaagttc	caggcaactt	gacttcgggtg	1800
50	ctacttaaca	acttacatcc	caggagagcag	tacgtggctc	gagctagagt	caacaccaag	1860
	gcccaggggg	aatggagtga	agatctcact	gcttggaccc	ttagtgacat	cttctcctct	1920
	caaccagaaa	acatcaagat	ttccaacatt	acacactcct	cggctgtgat	ttcttggaca	1980
	atattggatg	gctattctat	ttcttctatt	actatccgtt	acaaggttca	aggcaagaat	2040
	gaagaccagc	acgttgatgt	gaagataaag	aatgccacca	tcattcagta	tcagctcaag	2100
55	ggcctagagc	ctgaaacagc	ataccagggt	gacatttttg	cagagaacaa	catagggtca	2160
	agcaaccag	ccttttctca	tgaactgggtg	accctcccag	aatctcaagc	accagcggac	2220
	ctcggagggg	ggaagatgct	gcttatagcc	atccttggct	ctgctggaat	gacctgcctg	2280
	actgtgctgt	tggcctttct	gatcatattg	caattgaaga	gggcaaatgt	gcaaaggaga	2340
	atggcccaag	ccttccaaaa	cgtgagggaa	gaaccaagctg	tgagtttcaa	ctcagggact	2400
60	ctggccctaa	acagggaagg	caaaaacaac	ccagatccta	caatttatcc	agtgtctgac	2460
	tggaaatgaca	tcaaatttca	agatgtgatt	ggggagggca	attttggcca	agttcttaag	2520
	gcgcgcacat	agaaggatgg	gttacggatg	gatgctgcca	tcaaaagaat	gaaagaatat	2580

5 gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttggga 2640  
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700  
 gccattgagt acgcgcccc a tggaacacct ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760  
 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcacgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820  
 10 ctccttctact tcgctgccga cgtggccccg ggcatggact acttgagcca aaaacagtgt 2880  
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaaata 2940  
 gcagattttg gattgtcccc aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000  
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060  
 gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120  
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180  
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240  
 gagaggccat catttgcccc gatattgggtg tccttaacaa gaatgttaga ggagcgaaag 3300  
 acctacgtga ataccacgtt ttatgagaag ttactttatg caggaattga ctgttctgct 3360  
 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10  
 <211> 2409  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <300>  
 25 <302> beta5 integrin  
 <310> X53002  
 <400> 10

30 ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60  
 ctccctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120  
 gaatgtctgc taatccacccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180  
 cggtcacatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccctg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240  
 gagatagaga gccacgccag cagcttccat gtcctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300  
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360  
 ctccggccccg gtgacaagac caccttccag ctacagggtc gccagggtga ggactatcct 420  
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480  
 cggagcctgg gcaccaaact cgccggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccgggtg 540  
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtag 600  
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660  
 40 cgccatctgc tgccctctac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720  
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780  
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcaactg atttgctggt gttcacaaca 840  
 ggcatgtgac ccacatcgc atttgatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900  
 45 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960  
 tcccttgccct tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020  
 acaaaaaacc atttatatgct gtacaagaat ttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080  
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140  
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200  
 actgctacct gccaaagtgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctctgaag 1260  
 50 attggggaca cggcatcttt tgaaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320  
 acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380  
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440  
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggctacct gggcaccagg 1500  
 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560  
 55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620  
 agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680  
 aacaagggag tcctctgtctc aggccatggc gagtgtcact gcgggggaatg caagtgccat 1740  
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800  
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggac tgctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860  
 60 ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaac tgcctcacct gccggatgc atgcagcacc 1920  
 aagagagatt gcgtcgagtg cctgctgtct cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980  
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

		gaggctgtgc	tatgttttcta	caaaacccgcc	aaggactgcg	tcattgatgtt	cacctatgtg	2100
		gagctcccc	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagt	tggaaacacc	2160
		ccaacgcc	tgaccatcct	cctggctgtg	gtcgttagca	tcctccttgt	tgggcttgca	2220
5		ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagtt	tgcaaagttt	2280
		catagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaaagcct	2340
		atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagttca	acaaatccta	caatggcact	2400
		gtggactga						2409
10	<210>	11						
	<211>	2367						
	<212>	DNA						
	<213>	Homo sapiens						
15	<300>							
	<302>	beta3 integrin						
	<310>	NM000212						
	<400>	11						
20		atgcgagcgc	ggccgcggcc	ccggcccgtc	tgggcgactg	tgctggcgct	gggggcgctg	60
		gcgggcggtt	gcgtaggagg	gcccacatc	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
		cagtgccttg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tgggtgctct	atgaggccct	gcctctgggc	180
		tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
		gagttcccag	tgagtgaggc	ccgagtacta	gaggacaggc	ccctcagcga	caagggtctt	300
25		ggagacagct	cccaggtcac	tcaagtcagt	cccagagga	ttgcaactcg	gctccggcca	360
		gatgattcga	agaattttct	catccaagt	cggcaggtgg	aggattaccc	tgtggacatc	420
		tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgatc	tgtggagcat	ccagaacctg	480
		ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcaccagta	acctgcggt	tggcttcggg	540
		gcatttgtgg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30		aacccttgct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttgcccattg	ttggctacaa	acacgtgctg	660
		acgctaactg	accaggtgac	ccgcttcaat	gaggaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
		aaccgagatg	ccccagaggg	tggctttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
		aagattggct	ggaggaatga	tgcattcccac	ttgctgggtg	ttaccactga	tgccaagact	840
		catatgcat	tgaacggaag	gctggcaggc	attgtccagc	ctaatgacgg	gcagtgtcat	900
35		gttggttagtg	aacatcata	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
		atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgcatt	ttgcagtgc	tgaaaatgta	1020
		gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccaggga	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
		atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	gttgatgctt	atgggaaaaa	ccgttctaaa	1140
		gtagagctgg	aagtgcgtga	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40		ctcaacaatg	aggtcatccc	tgagctcaag	tcttgcattg	gactcaagat	tggagacacg	1260
		gtgagcttca	gcattgaggc	caagggtgca	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtctttt	1320
		accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgctc	aggtcacctt	tgattgtgac	1380
		tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatgggacc	1440
		tttgagtgtg	gggtatgctt	ttgtgggcct	ggctggctgg	gatcccagtg	tgagtgtctc	1500
45		gaggaggact	atgcgcccct	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgtc	1560
		tgcagccagc	gtggcgagtg	cctctgtggg	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
		aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
		atgtgtctag	gccatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
		ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tgggctgctg	1800
50		tgcagcggcc	gcggcaagt	tgaattgtgg	agctgtgtct	gtatccagcc	gggctcctat	1860
		ggggacacct	gtgagaagt	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttaa	gaagaatgt	1920
		gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccc	aaaataacct	gaaccgttac	1980
		tgccgtgacg	agattgagtc	agtgaagag	cttaaggaca	ctggcaagga	tgcaatgaat	2040
		tgtacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55		ggaaagtcca	tcctgtatgt	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
		tggtgcctgc	tctcagtgat	gggggccatt	atgctcattg	gccttgccgc	cgtgtcatc	2220
		tggaaactcc	tctaccat	ccacgaccca	aaagaattcg	ctaaatttga	ccaagaacgc	2280
		gccagagcaa	aatgggacac	agccaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctaccttc	2340

<211> 3147  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> alpha v intergrin  
<310> NM0022210

<400> 12  
10 atggccttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc gcggcctccc gcttcttctc 60  
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120  
tactctggcc ccgaggggaa ttacttcggc ttccgcctgg atttcttcgt gcccgagcgc 180  
tcttcccggg tgcttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240  
gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctctcta ccgcccgtg ccagccaatt 300  
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtc 360  
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420  
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctggttgaac atgctttctt 480  
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540  
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600  
20 cttgggtggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660  
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720  
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780  
ttcaatgggtg atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840  
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900  
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960  
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020  
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080  
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacggttt ggcagtgcc tagctccttt gggagatctg 1140  
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200  
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaaagatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaatc 1260  
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320  
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgagat 1380  
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctgggtc tgaagtgtac 1440  
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500  
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtagt tcccaggaaa 1560  
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620  
gcattgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680  
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740  
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800  
40 acaacaggct tgcaaccctat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860  
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920  
gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980  
gctcagaatc aaggagaagg tgccctacgaa gctgagctca togtttccat tccactgcag 2040  
gctgatttca tcgggggtgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100  
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtggt tgtgaccttg gaaaccaat gaaggctgga 2160  
actcaactct tagctggtct tcggttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220  
gtgaaatttg acttacaaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag ccagtttgta 2280  
tctacaaaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagtcct 2340  
gatcatatct tctctccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400  
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460  
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct taaaaatata ataataacac tctgttgtat 2520  
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaacctt 2580  
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaca actgaaaaga atgacacggg tgccgggcaa 2640  
ggtagcgggg accatctcat cactaagcgg gatccttccc tcagtgaagg agatattcac 2700  
55 actttgggtt gtggagttgc tcagtgcctg aagattgtct gccaggttgg gagattagac 2760  
agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820  
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtctctct ctctcattta tgatcatagag 2880  
tttccctata agaactctcc aattgaggat atcaccaact ccacatttgg taccactaat 2940  
gtcacctggg gcatttcagc agcggccatt cctgtgcctg tgtgggtgat catttttagca 3000  
60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060  
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120  
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13  
<211> 402  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)  
10 <310> AF000177  
  
<400> 13  
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcactttggtt 60  
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120  
15 ttagtgttac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180  
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240  
aaggagagt acacaccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300  
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360  
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402  
  
<210> 14  
<211> 1923  
25 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> c-myb  
30 <310> NM005375  
  
<400> 14  
atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60  
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120  
35 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180  
gatgactgga aagtatttgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240  
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300  
cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360  
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
40 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480  
agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540  
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600  
gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660  
atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gcccatgtt 720  
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780  
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840  
cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900  
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960  
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020  
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080  
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctctg ccagcaagggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140  
accattctgg ataattgttaa gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200  
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260  
tccaccccc ctttgggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agacagact 1320  
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccocag ctatcaaaaag gtcaatttta 1380  
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440  
tacggtcccc tgaagatgct acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500  
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560  
cccttactga agaaaaatcaa acaagaggtg gaactctcaa ctgataaatc aggaaacttc 1620  
60 ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680  
cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740  
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtccct ggcgagcccc 1800  
ttgcagcctt gtagcagtac ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccgag gctgggtcatg 1920  
tga 1923

5 <210> 15  
<211> 544  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> c-myc  
<310> J00120

15 <400> 15  
gacccccgag ctgtgctgct cgcgggccgcc accgcccgggc cccggccgctc cctgggtctccc 60  
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggtctggc gggaaaaaga acggagggag 120  
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180  
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg ccggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240  
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300  
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cggtcgccaa cccttgccgc atccacgaaa 360  
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactgggaact tacaacaccc gagcaaggac 420  
gcgactctcc cgacgcgggg aggtatttct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480  
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540  
gtag 544

25 <210> 16  
<211> 618  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A1  
<310> NM004428

35 <400> 16  
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60  
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120  
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180  
40 gacgttgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240  
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcgaacc ggcccagtgc caagcatggc 300  
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagttc 360  
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420  
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480  
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540  
cacagtgcgtg cccacgcct cttccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600  
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <400> 17  
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccc 60  
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgcgcc cgcgccaaact cggaccgcta cgccgtctac 120  
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180  
gtggagggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgccgctg 240  
60 ccgccggccg agcgcagga gcaactacgt ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300  
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360  
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

```

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcoct ag 642
5

<210> 18
<211> 717
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001787
15

<400> 18
atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggcccgga 240
ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
25 atgaagggtg tegtctgctg cgctccaca tcgcaactcc gggagaagcc ggtccccact 540
ctccccagtc tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttcctcatga cgttcttggc ctccctag 717
30

<210> 19
<211> 606
<212> DNA
<213> Homo sapiens
35

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001784

40 <400> 19
atgcggctgc tgcacctgct gcggactgtc ctctgggccc cggttcctcg ctccccctctg 60
cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggtgctt 120
cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
gcccacctc ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
ctgtga 606

<210> 20
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> ephrin-A5
<310> NM001962
60

```



<400> 20						
	atgtttgcacg	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctggatgtg	tgtgttcagc 60
	caggaccocgg	gctccaaggc	cgctcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac 120
	cccagattcc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatggt 180
5	ttctgccctc	actatgagga	ctccgtccca	gaagataaga	ctgagcgcta	tgtcctctac 240
	atgggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaaggggt	caagagatgg 300
	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc 360
	ttcactccct	tttctctagg	atttgaattc	aggccaggcc	gagaatattt	ctacatctcc 420
	tctgcaatcc	cagataatgg	aagaagggtc	tgtctaaagc	tcaaagtctt	tgtgagacca 480
10	acaaatagct	gtatgaaaac	tataggtggt	catgatcggt	ttttcgatgt	taacgacaaa 540
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatcccg 600
	ggcgagaacg	cggcacaaac	accaaggata	cccagccgcc	ttttggcaat	cctactgttc 660
	ctcctggcga	tgcttttgac	attatag			687
<210> 21						
<211> 2955						
<212> DNA						
<213> Homo sapiens						
<400> 21						
	atggccctgg	attatctact	actgctctct	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa 60
	acgttaaatgg	acaccagaac	ggctactgca	gagctgggct	ggacggccaa	tcctgcgtcc 120
	gggtgggaag	aagtcaagtgg	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccaggtg 180
25	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggtgtctca	ccaccttcat	caaccggcgg 240
	ggggcccatc	gcatctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gagactgcag	cagcctccct 300
	aatgtccag	gatcctgcaa	ggagaccttc	aacttgtatt	actatgagac	tgactctgtc 360
	attgccacca	agaagtcagc	cttctgggtc	gaggccccc	acctcaaagt	agacaccatt 420
	gctgcagatg	agagcttctc	ccaggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca 480
30	gaagtccagga	gctttgggcc	tcttactcgg	aatgggtttt	acctcgcttt	tcaggattat 540
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg 600
	caaaatgtct	cagtgtttcc	agagactatg	acaggggcag	agagcacatc	tcgtgtgatt 660
	gctcggggca	catgcatccc	caacgcagag	gaagtggacg	tgcccatcaa	actctactgc 720
	aacgggggatg	gggaatggat	ggtgcctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggctatgag 780
35	cctgagaaca	gcgtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggg	cagccaggaa 840
	gctgaaggct	gctcccactg	cccctccaac	agccgctccc	ctgcagaggg	gtctcccatc 900
	tgacactgtc	ggaccgggta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgcact 960
	agcgtcccat	cagggtcccc	caatgtttatc	tccatcgta	atgagacgtc	catcattctg 1020
	gagtggcacc	ctccaaggga	gacaggtggg	cggtgatgatg	tgacctacaa	catcatctgc 1080
40	aaaaagtgcc	gggcagaccg	ccggagctgc	tcccgtgtg	acgacaatgt	ggagtttgtg 1140
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgcgc	gtctccatca	gcagcctgtg	ggcccaacc 1200
	cctacacct	ttgacatcca	ggccatcaat	ggagtctcca	gcaagagtcc	cttccccca 1260
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaaac	caagccgccc	cctccacctg	tcctcatgatg 1320
	caccaagtca	gtgccactat	gaggagcatc	accttgtcat	ggccacagcc	ggagcagccc 1380
45	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac 1440
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg 1500
	gtatatgtgg	tacaggtgcg	tgcccgcact	gttgcgtggc	acggcaagtt	cagtggcaag 1560
	atgtgcttcc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagtcag	agctgaggga	gcagctgccc 1620
	ctgattgctg	gctcggcagc	ggccgggggtc	gtgttcgttg	tgctcctggg	ggccatctct 1680
50	atcgtctgta	gcaggaaacg	ggcttatagc	aaagaggctg	tgtacagcga	taagctccag 1740
	cattacagca	caggccgagg	ctcccaggg	atgaagatct	acattgacct	cttccactat 1800
	gaggatccca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaaggaga	ttgatgtatc	ttttgtgaaa 1860
	attgaagagg	tcacogggagc	aggggagttt	ggagaagtgt	acaagggggc	tttgaaactg 1920
	ccagggaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagaccctga	aggcagggtg	ctcggaagag 1980
55	cagcgtcggg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatggggc	agttcgacca	tcctaaccatc 2040
	attcgcttgg	agggtgtggg	caccaagagt	cgccctgtca	tgatcatcac	agagttcatg 2100
	gagaatgggtg	cattggattc	tttccctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtgatccag 2160
	cttgcgtggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat 2220
	gtcgatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctggtaaca	gtaacctggg	tggaaggtg 2280
60	tccgactttg	gcctctcccg	ctacctccag	gatgacacct	cagatcccac	ctacaccag 2340
	tccttggggag	ggaagatccc	tgtgagatgg	acagctccag	aggccatcgc	ctaccgcaag 2400
	ttcacttcag	ccagcgacgt	ttggagctat	gggatcgta	tgtgggaagt	catgtcattt 2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520  
 taccggctgc ccccaacctat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580  
 tggcagaagg accggaacag cgggccccgg ttgdcggaga ttgtcaacac cctagataag 2640  
 atgatccgga acccggcaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttccag 2700  
 5 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760  
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttccctca ctgctggctt cacttccctc 2820  
 cagctggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880  
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940  
 10 acggcaatgg catga 2955

<210> 22  
 <211> 3168  
 <212> DNA  
 15 <213> Homo sapiens

<400> 22  
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60  
 20 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggt gcatcctcca 120  
 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cactgaccag 180  
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagt taccggcgc 240  
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300  
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360  
 25 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420  
 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480  
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcgggt tctacctggc cttccaggac 540  
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg ccccgcatc 600  
 atccagaatg gcgcatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660  
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720  
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctgggtgcc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780  
 gaggccgttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840  
 caaggggtag aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggpc 900  
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggaccccct ggcatgccc 960  
 35 tgcacaacca tccccctcgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020  
 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080  
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140  
 tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgtgggc 1200  
 cacaccagt acaccttoga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260  
 40 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320  
 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380  
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440  
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500  
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560  
 45 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa cccgagtagc agacaagcat ccaggagaag 1620  
 ttgccactca tcacggctc ctcgccgct ggccctggct tctcattgc tgtggttgtc 1680  
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740  
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800  
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860  
 50 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcagg gatcttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920  
 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980  
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tggggcagtt cgaccatccc 2040  
 aacgtcatcc acctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100  
 ttcattggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160  
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220  
 55 aactatgttc accgtgacct ggctgccgcg tcaacagcaa cctggctctg 2280  
 aaggtgtcgg actttgggct ctacgccttt cttagggacg atacctcaga cccacactac 2340  
 accagtgcgc tgggcggaaa gatccccatc cgctggacag ccccggaagc catccagtac 2400  
 cggaagtcca cctcggccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggagggtgatg 2460  
 60 tccatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaatcaa tgccatttag 2520  
 caggactatc ggctgccacc gcccatggag tccccgagcg ccctgcacca actcatgtg 2580  
 gactgttggc agaaggacog caaccacgg gccaaattgt caacacgcta 2640  
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgcctctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggtctggagg	ccatcaagat	ggggcagtag	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacc	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaaat	cctgaacagt	atccagggtga	tgccggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagttctg	tgaggggcca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggccacggg	aagaaccaag	3000
	cgggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tggtcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcgccgc	gccgcgccgc	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgtctgc	gctgtgtctg	ctgcccgcgc	gctgcccggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggtctcgca	cggggttcat	ctggcgcgcg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggg	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagctttct	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgagc	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcctgcatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggcggag	cccacctcgc	tggtcattgc	tcttggcacc	720
	tgcatcccta	acgcctgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggtg	tgccctgtgg	tgccctgcacc	tgtgccaccg	gcatgagcc	agctgccaa	840
	gagtgccagt	gccgccccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgccctccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaatgaact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcc	1020
	totccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtgaggt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gagggggcctc	agcctgtctc	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgtctgg	ccaccgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggg	ggtcaacggt	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctctg	1320
	tatgcggcgg	tgaatatcac	cacaaaccag	gtgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcattc	tggtactcga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcag	cgcctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccaggctc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccaggttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tcccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtgggtggctg	tcgtgggtcat	cgctatcgct	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtag	1800
	attgtcctctg	gaatgaagg	ttatattgac	cctttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggag	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgctgca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaat	ttggggaagt	gtgcccgtgt	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagaggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcgccg	ggacttccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcaccacaaa	gtcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaataactg	cgcctgggac	2160
	tccttccctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acgggtcatcc	agctgggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgtctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaa	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttccctgg	aggatgaccc	ctccgatacct	acctacacca	gttccctggg	cggggaagatc	2400
	cccatccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggaggtgc	ccacagcact	gcaccagctc	atgtgggact	gctgggtgctg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagctc	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

	gtcccagatt	acacaacctt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
	cgggtacaagg	agagcttcgt	cagtgcgggg	tttgcattctt	ttgacctggt	ggcccagatg	2880
	acggcagaag	acctgctccg	tattggggtc	accctggccg	gccaccagaa	gaagatcctg	2940
5	agcagtatcc	aggacatgcg	gctgcagatg	aaccagacgc	tgctgtgca	ggtctga	2997
	<210> 24						
	<211> 2964						
	<212> DNA						
10	<213> Homo sapiens						
	<400> 24						
	atggagctcc	gggtgctgct	ctgctgggct	togttggccg	cagctttgga	agagaccctg	60
	ctgaacacaa	aattggaaac	tgctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
15	cagtgggagg	aactgagcgg	cctggatgag	gaacagcaca	gcgtgcgcac	ctacgaagtg	180
	tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggccaggcc	cactggcttc	gcacaggttg	ggtcccacgg	240
	cggggcgccg	tccacgtgta	cggcacgctg	cgcttcacca	tgctcgagtg	cctgtccctg	300
	cctcgggctg	ggcgctcctg	caaggagacc	ttcacctgtc	tctactatga	gagcgatgcg	360
	gacacggcca	cggccctcac	gccagcctgg	atggagaacc	cctacatcaa	ggtggacacg	420
20	gtggcccgcg	agcatctcac	ccggaagcgc	cctggggccg	aggccaccgg	gaaggtgaat	480
	gtcaagacgc	tgctgtggg	accgctcagc	aaggctggct	tctacctggc	cttcaggac	540
	cagggtgcct	gcatggccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagtg	cgcccagctg	600
	actgtgaacc	tgactcgatt	cccggagact	gtgcctcggg	agctggttgt	gcccgtggcc	660
	ggtagctgcg	tggtggatgc	cgtccccgcc	cctggcccca	gccccagcct	ctactgccgt	720
25	gaggatggcc	agtgggccga	acagccggct	acgggctgca	gctgtgctcc	gggggttcag	780
	gcagctgagg	ggaacaccaa	gtgccgagcc	tggtgccagg	gcaccttcaa	gccccgttca	840
	ggagaaggg	cctgccagcc	atgccagcc	aatagccaact	ctaaccacat	tggtatctgcc	900
	gtctgccagt	gccgcgtcgg	ggacttccgg	gcacgcacag	acccccgggg	tgacccctgc	960
	accacccctc	cttcggctcc	gcggagcgtg	gtttcccggc	tgaacggctc	ctccctgcac	1020
30	ctggaatgga	gtgccccctt	ggagtctggt	ggccgagagg	acctcaccta	cgccctccgc	1080
	tcccgggagt	gccgaccggg	aggctcctgt	gcgccttgcg	ggggagacct	gacttttgac	1140
	ccggccccc	gggacctgg	ggagccctgg	gtgggtgggt	gagggctacg	tccggacttc	1200
	acctatacct	ttgaggtcac	tgcatgtaac	ggggtatcct	ccttagccac	ggggcccgtc	1260
	ccatttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagaggtag	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
35	cgggtgacgc	ggctcctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggtgtgtcc	ccgggcaccc	1380
	agtggggcgt	ggctggacta	cgaggtcaaa	taccatgaga	agggcgccga	gggtcccagc	1440
	agcgtgcgg	tcctgaagac	gtcagaaaac	cgggcagagc	tgcgggggct	gaagcgggga	1500
	gccagctacc	tggtgcaggt	acgggcgcgc	tctgaggccg	gctacggggc	cttcggccag	1560
	gaacatcaca	gccagaccca	actggatgag	agcaggggct	ggcgggagca	gctggccctg	1620
40	attgcccggca	cggcagtcgt	gggtgtggtc	ctggtcctgg	tggtcattgt	ggtcgcagtt	1680
	ctctgcctca	ggaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcggacaa	acacggacag	1740
	tatctcatcg	gacatggtac	taaggtctac	atcgacccct	tcacttatga	agaccctaata	1800
	gaggctgtga	ggaactttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcaagat	tgaagaggtg	1860
	attggtgcag	gtgagtttgg	cgaggtgtgc	cggggcgccg	tcaaggcccc	aggggaagaag	1920
45	gagagctgtg	tggcaatcaa	gacctgaag	ggtggctaca	cggagcggca	gcggcgtgag	1980
	tttctgagcg	aggcctccat	catgggccag	ttcgagcacc	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
	ggcgtggtca	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttcatgga	gaacggcgcc	2100
	ctggactcct	tcctgcggct	aaacgacgga	cagttcacag	tcattccagct	cgtgggcatg	2160
	ctgcggggca	tcgcctcggg	catgcggtac	cttgccgaga	tgagctacgt	ccaccgagac	2220
50	ctggctgctc	gcaacatcct	agtcaacagc	aacctcgtct	gcaaagtgtc	tgactttggc	2280
	ctttcccgat	tcctggagga	gaactcttcc	gatcccacct	acacgagctc	cctgggagga	2340
	aagattccca	tccgatggac	tgccccggag	gccattgcct	tccggaagtt	cacttccgcc	2400
	agtgatgcct	ggagttacgg	gattgtgatg	tgggaggtga	tgctatttgg	ggagagggccg	2460
	tactgggaca	tgagcaatca	ggacgtgatc	aatgccattg	aacaggacta	ccggctgccc	2520
55	ccgccccag	actgtccac	ctccctccac	cagctcatgc	tggactgttg	gcagaaaagac	2580
	cggaatgccc	ggccccgctt	cccccagggtg	gtcagcgccc	tggacaagat	gatccggaac	2640
	cccgccagcc	tcaaaatcgt	ggcccggggag	aatggcgggg	cctcacaccc	tctcctggac	2700
	cagcggcagc	ctcactactc	agcttttggc	tctgtggggc	agtggtcttcg	ggccatcaaa	2760
	atgggaagat	acgaagcccg	tttcgcagcc	ctggccttgg	gtcctctcga	gctgttcagc	2820
60	cagatctctg	ctgaggacct	gctccgaatc	ggagtcactc	tggcgggaca	ccagaagaaa	2880
	atcttgccca	gtgtccagca	catgaagtcc	caggccaagc	cgggaacccc	gggtgggaca	2940
	ggaggaccgg	ccccgcagta	ctga				2964

5 <210> 25  
 <211> 1041  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> ephrin-B1  
 10 <310> NM004429  
  
 <400> 25  
 atgggtcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60  
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120  
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180  
 gacatcatct gccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240  
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300  
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360  
 tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420  
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480  
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgctg agcagctgac taccagcagg 540  
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600  
 tccttgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660  
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720  
 25 ttgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttcctgctca tcatcatctt cctgacggtc 780  
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgcctc 840  
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900  
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaaggtg 960  
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccca gagcccggcg 1020  
 30 aacatctact acaaggtctg a 1041  
  
 <210> 26  
 <211> 1002  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
  
 <400> 26  
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60  
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaaactcc 120  
 aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180  
 45 atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240  
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300  
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360  
 ctctgggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420  
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480  
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540  
 50 agacgtccag aactagaagc tggtagaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600  
 aaaccaaata caggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattcggg gaacaacatc 660  
 ctcggttcgg aagtggcctt atttgacagg attgcttcag gatgcacat cttcatcgct 720  
 atcatcatca cgctgggtgg cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780  
 ccgcagcaca cgaccacgct gtgcgtcagc acactggcca caccacagcg cagcggcaac 840  
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900  
 tgccctcact acgagaaggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960  
 atgcccccg c agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002  
  
 60 <210> 27  
 <211> 1023  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 27

```

5  atggggcccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggcgaataag 120
   aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgcccc cggcccgccg tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg tagggggtgc tcaggggccg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
   cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagg gtgtgtgcct aaccagaggc 480
   atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctctg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
   ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgagagc ggcgggcaa gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggtcctgg ctcttcggg aggggagggt ctctgggcct ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcgga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgtgta ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga                                     1023

```

&lt;210&gt; 28

25 &lt;211&gt; 3399

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

30 &lt;302&gt; telomerase reverse transcriptase

&lt;310&gt; AF015950

&lt;400&gt; 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgcgcg tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggccaggt gcctggtgtg cgtgccttg 180
   gacgcacggc cgcccccgcc cgccccctcc tcccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
   gtggccccag tgtgcagag gctgtgcgag cgcggcgcca agaactgtct ggcttcggc 300
   ttgcgcgtgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccgagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct ggggctgctg 420
   ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cactgtctgg cactgtgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
   gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agcccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggagc tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gcccaggcgt 720
   ggcgtgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggagg ggtcctgggc ccaccggggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cactgtccag acccgccgaa 840
   gaagccaact ctttgagggt tgcgtctctt ggcacgcgcc actcccacc atccgtgggc 900
   cgccagcacc acgcgggccc cccatccaca tcgcggccac cactccctg ggacacgcct 960
50 tgtccccggg tgtacgcca gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttctact cagctctctg aggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
   cgctgcccc agcgtactg gcaaatgcgg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcg cctacggggt gctcctcagg acgcactgcc cgctgcgagc tgcgtcacc 1260
55 ccagcagccc gtgtctgtgc cccagggtct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag accccgctc cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
   aggcaaacg aacgcgcct cctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
   gccaaactct cgtgcagga gctgacgtg aagatgagc tgccggactg cgctggctg 1560
60 gcagggacc caggggttg ctgtgttcc gcgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtc tcgagctgct caggtctttc 1680
   ttttatgtca ccgagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctacc gaagagtgtc 1740

```

	tggagcaagt	tgcaaagcat	tggaatcaga	cagcacttga	agagggtgca	gctgcgggag	1800
	ctgtcggaag	cagaggtcag	gcagcatcgg	gaagccaggc	ccgccctgct	gacgtccaga	1860
	ctccgcttca	tccccaaagg	tgacgggctg	cgGCCGATTG	tgaacatgga	ctacgtcgtg	1920
	ggagccagaa	cgttccgcag	agaaaagagg	gccgagcgtc	tcacctcgag	ggtgaaggca	1980
5	ctgttcacgc	tgtccaacta	cgagcggggc	cgGCccccgc	gcctcctggg	cgCctctgtg	2040
	ctgggcctgg	acgatatacca	cagggcctgg	cgCacccttcg	tgctgcgtgt	gcggggcccag	2100
	gacccgcgcg	ctgagctgta	cttttgtcaag	gtggatgtga	cgggcgcgta	cgacaccatc	2160
	ccccaggaca	ggctcacgga	ggtcatcgcc	agcatcatca	aacCCcagaa	cacgtactgc	2220
10	gtgcgtcggt	atgccgtggg	ccagaaggcc	gCCCAtGGGc	acgtccgcaa	ggCcttCaag	2280
	agccacgtct	ctaccttgac	agacctccag	ccgtacatgc	gacagttcgt	ggctcacctg	2340
	caggagacca	gcccgtgag	ggatgccgtc	gtcatcgagc	agagctcctc	cctgaatgag	2400
	gccagcagtg	gcctcttcga	cgtcttccta	cgcttcatgt	gccaccacgc	ctgtgcgcac	2460
	aggggcaagt	cctacgtcca	gtgccagggg	atccCGcagg	gctccatcct	ctccacgctg	2520
	ctctgcagcc	tgtgctacgg	cgacatggag	aacaagctgt	ttgcggggat	tcggcgggac	2580
15	gggctgctcc	tgcgtttggg	ggatgatttc	ttgttggtga	cacctcacct	cacCCcgcg	2640
	aaaaccttcc	tcaggaccct	ggtccgaggt	gtccctgagt	atggctgcgt	ggtgaacttg	2700
	cggaagacag	tgtgaactt	ccctgtagaa	gacgaggccc	tgggtggcac	ggCttttgtt	2760
	cagatgccgg	cccacggcct	attccccctg	tcgggcctgc	tgctggatac	ccgggaccctg	2820
	gaggtgcaga	gcgactactc	cagctatgcc	cggacctcca	tcagagccag	tctcaccttc	2880
20	aaccgcggct	tcaaggctgg	gaggaacatg	cgtcgcaaac	tctttggggg	cttgcggctg	2940
	aagtgtcaca	gcctgtttct	ggatttgtag	gtgaacagcc	tccagacggg	gtgcaccaac	3000
	atctacaaga	tctcctgctg	gcaggcgtag	aggtttcaoc	catgtgtgct	gcagctccca	3060
	tttcatacag	aagtttgtaa	gaacCCCCa	tttttctctg	gcgtcatctc	tgacacggcc	3120
	tccctctgct	actccatcct	gaaagCCAag	aacgcaggga	tgctgcgtgg	ggccaagggc	3180
25	gccgcgggcc	ctctgccctc	cgaggccgtg	cagtggctgt	gccaccaagc	attcctgctc	3240
	aagctgactc	gacaccgtgt	cacctacgtg	ccactcctgg	ggtcactcag	gacagcccag	3300
	acgcagctga	gtcggaaagt	cccggggacg	acgctgactg	ccctggaggc	cgcagccaac	3360
	ccggcactgc	cctcagactt	caagaccatc	ctggactga			3399
30	<210>	29					
	<211>	567					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
35	<300>						
	<302>	K-ras					
	<310>	M54968					
40	<400>	29					
	atgactgaat	ataaacttgt	ggtagttgga	gcttgtggcg	taggcaagag	tgccttgacg	60
	atacagctaa	ttcagaatca	ttttgtggac	gaatatgata	caacaataga	ggattcctac	120
	aggaagcaag	tagtaattga	tggagaaacc	tgtctcttgg	atattctcga	cacagcagggt	180
	caagaggaggt	acagtgcaat	gagggaccag	tacatgagga	ctggggaggg	ctttcttttgt	240
45	gtattttgcca	taaatataac	taaattcatt	gaagatattc	accatttatg	agaacaaatt	300
	aaaagagtta	aggactctga	agatgtacct	atggtcctag	taggaaataa	atgtgatttg	360
	ccttctagaa	cagtagacac	aaaacaggct	caggacttag	caagaagtta	tgggaattoct	420
	tttattgaaa	catcagcaaa	gacaagacag	gggtgtgatg	atgccttcta	tacattagtt	480
	cgagaaattc	gaaaacataa	agaaaagatg	agcaaagatg	gtaaaaagaa	gaaaaagaag	540
50	tcaaagacaa	agtgtgtaat	tatgtaa				567
55	<210>	30					
	<211>	3840					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	mdr-1					
60	<310>	AF016535					
	<400>	30					

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atggtgggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcaggttt	catttttggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaaag	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggtg	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggatatg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaagtc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaagggtgca	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tggttggaag	cagtggtgtg	gggaagagca	caacagtgcca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacagca	gggatgggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggt	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccctatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	acocctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgtggggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagtc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggctcgacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaagggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgtcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaagtattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttctttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	tttatagggt	ttttacaaga	2220
	attgatgac	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttcaactat	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttggtttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggtttc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatcttcc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagtgtgtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggttg	cacataaaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtattt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgcacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggagggtgaag	3180
	aaggggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgggtccag	3240
55	ctcctcgagc	gggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaactc	agctctctgg	tgggcagaaa	3540
60	caacgcattg	ctatagctcg	tgcccttgggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaaagtga	aaggttgttc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720



ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780  
gcacagaaaag gcactctatctt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31  
<211> 1318  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)  
<310> XM009232

<400> 31  
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60  
tggtggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120  
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180  
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240  
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300  
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg ctttctctgt 360  
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420  
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgtcca 480  
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggt ctccaatggt 540  
ttccacaaca acgacacctt ccacttctctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaacgag 600  
25 ggccccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660  
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720  
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780  
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840  
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900  
30 cagtaccgca gtggggctgc tctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960  
ctgctaataa ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020  
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct ccagcccta 1080  
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140  
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200  
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260  
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32  
<211> 636  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45 <300>  
<302> Bak  
<310> U16811

<400> 32  
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60  
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120  
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180  
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240  
atcggggacg acatcaaccg acgtatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300  
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtag ttccaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360  
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420  
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggctgac 480  
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540  
ctgaacttgg gcaatggctc catcctgaac gtgctggtg tctcgggtgt ggttctgttg 600  
60 ggccagtttg tggtagcaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

```

<211> 579
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5  <300>
    <302> Bax alpha
    <310> L22473

    <400> 33
10  atggacgggt cccggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
    aagacagggg cccttttgct tcaggggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
    gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
    gagtgtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
    gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
15  tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
    gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
    ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
    ctccctctct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
    ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

    <210> 34
    <211> 657
    <212> DNA
25  <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> Bax beta
    <310> L22474

30  <400> 34
    atggacgggt cccggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
    aagacagggg cccttttgct tcaggggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
    gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
35  gagtgtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
    gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
    tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
    gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
    ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
40  ctccctcaagc ctccctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
    ctgccccccg ccaactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
    ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgctg tttccttacg tgtctga 657

    <210> 35
    <211> 432
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

50  <300>
    <302> Bax delta
    <310> U19599

    <400> 35
55  atggacgggt cccggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
    aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgcg tggacacaga ctccccccga 120
    gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
    gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggcctgtg caccaagggtg 240
    ccggaactga tcagaacccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggtgtgtg 300
60  ggcttgatcc aagaccaggg tgggtgggac ggcctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
    tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
    aagatgggct ga 432

```

5 <210> 36  
 <211> 495  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 10 <300>  
 <302> Bax epsolin  
 <310> AF007826  
  
 15 <400> 36  
 atggacgggt cgggggagca gccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgcctggg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtgcgccctt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420  
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480  
 aggtgccgga actga 495  
  
 25 <210> 37  
 <211> 582  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 30 <300>  
 <302> bcl-w  
 <310> U59747  
  
 35 <400> 37  
 atggcgaccc cagcctcggc ccagacaca cgggctctgg tggcagactt ttaggttat 60  
 aagctgaggc agaagggtta tgtctgtgga gctggcccg gggagggccc agcagctgac 120  
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgaccc 180  
 ttctctgac tggcggctca gctgcattg acccaggct cagcccagca acgcttcacc 240  
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300  
 gtctttgggg ctgcaactgt tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360  
 40 caagtgcagg agtggatggt ggctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420  
 agtgggggct gggcgaggtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcg 480  
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatcagt aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540  
 ggggccctgg taactgtagg ggctttttt gctagcaagt ga 582  
  
 45 <210> 38  
 <211> 2481  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 50 <300>  
 <302> HIF-alpha  
 <310> U22431  
  
 55 <400> 38  
 atggagggcg cggcgggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60  
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120  
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctgtgatg 180  
 aggcctacca tcagctattt gcgtgtgagg aaacttcttg atgctgggtg tttggatatt 240  
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttgga tggttttgtt 300  
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caatacatg 360  
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt tttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtgt gggataaaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggcgcgt caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gacaaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagt 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgatgagt gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaaactt aagaaggaaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc agtttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctacccaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttgag 1680
atggttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttcctt cgtacgttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtctctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaag ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980
gataactcaa gtcggacagc ctacccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
30 gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgctc gagaaagcga 2160
aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaactc 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attatttaa taccctctga tttagctgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
35 gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
gctttggatc aagtttaactg a
2481

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgcgg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcggggcgg gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgcctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttggggaccc cgggggcccga 360
55 gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
gaggcgcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a
481

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>  
<302> ID2B  
<310> M96843

5

<400> 40  
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60  
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41  
<211> 486  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15

<300>  
<302> ID4  
<310> Y07958

20

<400> 41  
atgaaggcgg tgagcccgtg ggcgccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60  
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120  
gcggcggcgg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcgccg aggcggcggc cgacgagccg 180  
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240  
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300  
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg cacccgggcc tgctgaggca gccaccaccg 360  
ccgcgcgcgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420  
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480  
cgctga 486

30

<210> 42  
<211> 462  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35

<300>  
<302> IGF1  
<310> NM000618

40

<400> 42  
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60  
aaggtgaaga tgcacacccat gtccctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgtct 120  
accttcacca gctctgccac ggctgggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180  
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac agggatggc 240  
tcagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300  
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagc agctcgctct 360  
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420  
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43  
<211> 591  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55

<300>  
<302> PDGFA  
<310> NM002607

60

<400> 43  
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgacg gagaggctgg cccgcagtcg gatccacagc 120  
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180  
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggccctcg 240  
 cccattccga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300  
 5 gtcattttac agattcctcg gagtcaggtc gacccacagt ccgccaactt cctgatctgg 360  
 cccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420  
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgctc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480  
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttgagtg cgctgcgcg 540  
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591  
 10  
 <210> 44  
 <211> 528  
 <212> DNA  
 15 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> PDGFRA  
 <310> XM003568  
 20  
 <400> 44  
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60  
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120  
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gactgaccat 180  
 25 cctgctgtgg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240  
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgct 300  
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360  
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420  
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480  
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528  
 <210> 45  
 <211> 1911  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> PDGFRB  
 40 <310> XM003790  
 <400> 45  
 atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60  
 ctccctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120  
 45 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180  
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240  
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttg 300  
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacgggtcta catctttgtg 360  
 ccagatccca ccgtgggctt cctcccta at gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420  
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480  
 cagcagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtccctatg atcaccacag tggcttttct 540  
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggagggtgat 600  
 totgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660  
 gtgcagactg tgggtccgca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720  
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggagggt ggtggagccg 780  
 gtgactgact tcctcttggg tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840  
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacat 900  
 caggatgaaa aggccatcaa catcacgctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960  
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020  
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcacctt gggcgactcc 1080  
 agcgtggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140  
 ctgacactgg ttgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgag ggccttccat 1200

	gaggatgctg	aggtccagct	ctccttccag	ctacagatca	atgtccctgt	ccgagtgtg	1260
	gagctaagtg	agagccaccc	tgacagtggg	gaacagacag	tccgctgtcg	tggccggggc	1320
	atgccccagc	cgaacatcat	ctgggtctgcc	tgacagagacc	tcaaaagggtg	tccacgtgag	1380
	ctgccgcccc	cgctgctggg	gaacagttcc	gaagaggaga	gccagctgga	gactaacgtg	1440
5	acgtactggg	aggaggagca	ggagtgttgg	gtgggtgagca	cactgcgtct	gcagcacgtg	1500
	gatcggccac	tgctcgggtgc	ctgcacgctg	cgcaacgctg	tggggccagga	cacgcaggag	1560
	gtcatcgtgg	tgccacactc	cttgcccttt	aagggtggtgg	tgatctcagc	catcctggcc	1620
	ctgggtggtgc	tcaccatcat	ctcccttata	atcctcatca	tgctttggca	gaagaagcca	1680
	cgttacgaga	tccgatggaa	gggtgattgag	tctgtgagct	ctgacggcca	tgagtacatc	1740
10	tacgtggacc	ccatgcagct	gccctatgac	tccacgtggg	agctgcccg	ggaccagctt	1800
	gtgctgggac	gcaccctcgg	ctctggggcc	tttgggcagg	tgggtggaggc	cacggttcat	1860
	ggcctgagcc	atcttcaagc	cccaatgaaa	gtggccgtca	aaaatgctta	a	1911
15	<210> 46						
	<211> 1176						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> TGFbeta1						
	<310> NM000660						
	<400> 46						
25	atgccgcctt	ccgggctgct	gctgctgccc	ctgctgctac	cgctgctgtg	gctactgggtg	60
	ctgacgcctg	gccccccggc	cgccgggacta	tccacctgca	agactatcga	catggagctg	120
	gtgaagcggg	agcgcatcga	ggccatccgc	ggccagatcc	tgtccaagct	gccccctgcc	180
	agcccccgga	gccaggggga	gggtgccccc	ggcccgtgct	ccgaggccgt	gctcgccctg	240
	tacaacagca	cccgcgaccg	gggtggccggg	gagagtgcag	aaccggagcc	cgagcctgag	300
30	gccgactact	acgccaagga	ggtcacccgc	gtgctaattg	tggaaaccca	caacgaaatc	360
	tatgacaagt	tcaagcagag	tacacacagc	atatatatgt	tcttcaacac	atcagagctc	420
	cgagaagcgg	tacctgaacc	cgtgttgctc	tcccgggcag	agctgcgtct	gctgaggagg	480
	ctcaagttaa	aagtggagca	gcacgtggag	ctgtaccaga	aatacagcaa	caattcctgg	540
	cgatacctca	gcaaccggct	gctggcacc	agcgactcgc	cagagtgggtt	atcttttgat	600
35	gtcacccggg	ttgtgctggc	gtggttgagc	cgtggagggg	aaattgaggg	ctttcgccctt	660
	agcgcctact	gctcctgtga	cagcagggat	aacacactgc	aagtggacat	caacgggttc	720
	actaccggcc	gccgaggtga	cctggccacc	attcatggca	tgaaccggcc	tttctgctt	780
	ctcatggcca	ccccgctgga	gaggggccag	catctgcaaa	gctcccggca	ccgccgagcc	840
	ctggacacca	actattgctt	cagctccacg	gagaagaact	gctgcgtgct	gcagctgtac	900
40	attgacttcc	gcaaggacct	cggtctggaag	tggatccacg	agcccaaggg	ctaccatgcc	960
	aacttctgcc	tggggccctg	cccctacatt	tggagcctgg	acacgcagta	cagcaaggctc	1020
	ctggccctgt	acaaccagca	taaccggggc	gcctcgggcg	cgccgtgctg	cgtgccgcag	1080
	gcgctggagc	cgctgcccac	cgtgtactac	gtggggcgca	agcccaagggt	ggagcagctg	1140
	tccaacatga	tcgctgcctc	ctgcaagtgc	agctga			1176
45	<210> 47						
	<211> 1245						
	<212> DNA						
50	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> TGFbeta2						
	<310> NM003238						
55	<400> 47						
	atgcactact	gtgtgctgag	cgcttttctg	atcctgcata	tggtcacgggt	cgcgctcagc	60
	ctgtctacct	gcagcacact	cgatatggac	cagttcatgc	gcaagaggat	cgaggcgatc	120
	cgcgggcaga	tccagagcaa	gctgaagctc	accagtcccc	cagaagacta	tccagagccc	180
60	gaggaagtcc	ccccggagggt	gatttccatc	tacaacagca	ccaggggactt	gctccaggag	240
	aaggcgagcc	ggagggcgcc	cgctgctgag	cgcgagagga	gcgacgaaga	gtactacgcc	300
	aaggagggtt	acaaaataga	catgccgccc	ttcttcccc	ccgaaaatgc	catcccgcgc	360

```

actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tgggtgaaag agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
5 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttoaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtacat ctaataatta catcatcca 720
aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcagggtattg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact aggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgctgc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatattt ggagttcaga cactcagcac 1080
agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttgtctgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggt gtcctggccc tgctgaactt tgccacgggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcagggtca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgacct acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcacccg ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
gtgtgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccgagc 480
tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
gccaaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
tcctttgatg tctactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaagggcgtg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tggggcgccct caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaatectc 840
atgatgattc cccacaccg gctogacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgtcgggac tgtacaacac tctgaacctt gaagcatctg cctcgcttg ctgctgccc 1140
caggacctgg agccccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtgagagag 1200
ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

55 <300>
    <302> TGFbetaR2
    <310> XM003094

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga toccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

```



aacaacgggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180  
 tgtgacaacc agaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240  
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataaact agagacagtt 300  
 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360  
 5 tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420  
 gatgagtgca atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcttgacttg 480  
 ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540  
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gttaccggc agcagaagct gagttcaacc 600  
 tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660  
 10 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720  
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctggtg gggaaaggct gctttgctga ggtctataag 780  
 gccaaagctga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcaa gatctttccc 840  
 tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900  
 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcggg agacggagtt ggggaaacaa 960  
 15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcgccat 1020  
 gtcacagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080  
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140  
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200  
 tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcagggtggga 1260  
 20 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320  
 tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380  
 tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgctggag 1440  
 caccctgtg tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500  
 cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560  
 25 tgggaccacg acccagaggg ccgtctcaca gcccagtggt tggcagaacg cttcagtgag 1620  
 ctggagcatc tggacaggct ctggggagg agctgctcgg aggagaagat tctgaagac 1680  
 ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50  
 <211> 609  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35 <300>  
 <302> TGFbeta3  
 <310> XM001924

40 <400> 50  
 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60  
 agtcccaaga gagtgcaatt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120  
 tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180  
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaaag gtgtgcctcc tgacgaagcc 240  
 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300  
 45 aagccccttg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360  
 gaaccaaata caatttctcc accaattttc catgggtctgg acaccctaac cgtgatgggc 420  
 attgogtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttggt gtacatctat 480  
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcgga 540  
 aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600  
 50 acggcctag 609

55 <210> 51  
 <211> 3633  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> EGFR  
 <310> X00588

<400> 51

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	agggtgctgg	ttatgtcctc	attgcctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcatatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgccc	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgcctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaacccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccgaggcca	aatacagctt	tggtgcacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggtattgggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgcggg	tggtatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	ctcgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aatcatacag	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataat	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	aggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcgaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgctgcaaga	cctgccccgc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgcgc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggtg	gtggggggccc	tcctcttgct	gctgggtggtg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaat	gctgggctcc	2160
	ggcgcttctg	gcacggtgta	taagggactc	tgatcccag	aaggtagaa	agtaaaaatt	2220
	ccgtcgcta	tcaaggaaat	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aaacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcatc	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcag	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtaac	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgaaaagg	gcatgaacta	cttgaggagc	cgtcgcttgg	tgacccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	ccagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgccccaa	2880
50	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggccccgag	acccccagcg	ctacctgtgc	2940
	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggcttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctt	gactgaggag	3240
55	agcatagacg	acaccttct	ccagtgctc	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
	agagacccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaacctc	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaaggggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52  
<211> 3768  
<212> DNA  
5 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> ERBB2  
<310> NM004448  
10  
  
<400> 52  
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctcctcg ccctcttgcc ccccgagacc 60  
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120  
accacactgg acatgtctcg ccacctctac cagggctgcc aggtgggtgca gggaaacctg 180  
15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240  
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tccactgca gaggctgcgg 300  
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360  
gacccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420  
cagcttgcga gccctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480  
20 ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540  
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600  
ggctcccgtc gctggggaga gatttctgag gattgtcaga gctgacgcy cactgtctgt 660  
gccggtggct gtgcccgtg caagggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtg 720  
gctgccggct gcacggggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780  
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840  
tccatgcccc atcccagagg cgggtataca ttccggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc 900  
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960  
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020  
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgcacat 1080  
30 atccaggagt ttgctggctg caagaagatc ttggggagcc tggcatttct gccggagagc 1140  
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200  
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260  
gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320  
tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgaggga 1380  
35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacaccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440  
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcac caagctctgc tccactgca caaccggcca 1500  
gaggacgagt gtgtggcgga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgccc agggcactgc 1560  
tgggtccag gggccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccctcgggg ccaggagtgc 1620  
gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc cccaggaggt atgtgaatgc caggcactgt 1680  
40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740  
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800  
cccagcgggt tgaacactga cctctcctac atgccatct ggaagtttcc agatgaggag 1860  
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc accactcct gtgtggacct ggtgacaaag 1920  
ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctgtctgca ggtggttggc 1980  
45 attctgctgg tctgtgtctt ggggtgtgtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040  
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100  
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tctgaaaga gacggagctg 2160  
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220  
cctgatgggg agaattgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280  
50 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatactga tggctgggtg gggctcccca 2340  
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400  
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaaacc gcgagcgcct gggctcccag 2460  
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggtgtgcgg 2520  
ctcgtaacaa gggacttggc cgtcgggaac gtgctgggtc agagtcccaa ccatgtcaaa 2580  
55 attacagact tggggtggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640  
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700  
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760  
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820  
ctgcccagc ccccactcg caccattgat gtctacatga tcatgggtca atgttgatg 2880  
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagtgtgtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940  
agggaccccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000  
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gaggagtatc tggtagccca gcagggtctc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120  
 ggcatgggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180  
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240  
 gctgggtccg atgtatttga tggtagcctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300  
 ctccccacac atgacccag ccctctacag cggtagagtg aggacccac agtaccctg 3360  
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420  
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480  
 cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc aagactctct cccagggaa gaatggggtc 3540  
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacacccag 3600  
 10 ggaggagctg cccctcagcc ccacctctc cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660  
 tattactggg accaggaccc accagagcgg ggggtccac ccagcacctt caaagggaca 3720  
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggactgac cagtgtga 3768

15 <210> 53  
 <211> 1986  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> ERBB3  
 <310> XM006723

25 <400> 53  
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60  
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg cttccgatcc 120  
 ctgaaggaat ttagtgctgg gcgtatctat ataagtcca ataggcagct ctgctaccac 180  
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240  
 cataatcgcc cgcgagaga ctgcgtggca gagggcaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300  
 30 tctgggggat gctggggccc aggccctggt cagtgcctgt cctgtcgaaa ttatagccga 360  
 gtaggtgtct gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccac 420  
 gaggccgaat gcttctcctg ccaccggaa tgccaacca tggagggcac tgccacatgc 480  
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgccatt ttcgagatgg gcccactgt 540  
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccagggcc caatctacaa gtaccagat 600  
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660  
 cttcaagact gtttaggaca aacactgggt ctgactggca aaaccatct gacatggct 720  
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtt ttcatgtgc tgggcggcac ttttctctac 780  
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaagg gctatgaggc gatacttggg acggggtgag 840  
 agcatagagc ctctggaccc cagtgagaag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaaa 900  
 40 gagacagagc taaggaagct taaagtgtct ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960  
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020  
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080  
 ctggaccatg ccacattgt aaggctgtct ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140  
 gtactcaat atttgcctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200  
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260  
 gaggaacatg gtatgggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320  
 agtcagggtc aggtggcaga ttttgggtgt gctgacctgc tgccctctga tgataagcag 1380  
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440  
 gggaaataca cacaccagag tgatgtctgg agctatggtg tgacagtgtt ggagtgtgat 1500  
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggtct cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560  
 aagggggagc ggttggcaca gccccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatgggtc 1620  
 aagtgttgga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680  
 accaggatgg cccgagaccc accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggacctga 1740  
 atagccctg ggccagagcc ccattggtctg acaacaaga agctagagga agtagagctg 1800  
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860  
 aactggggt ccgccctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920  
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaactt tggggttctt 1980  
 ccttag 1986

60 <210> 54  
 <211> 1437

<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
5 <302> ERBB4  
<310> XM002260

<400> 54  
10 atgatgtacc tggagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60  
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120  
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattgat ggctctggag 180  
tgtatacatc acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240  
tggaactga tgacctttgg agaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300  
15 gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctcca totgcactat tgacgtttac 360  
atggctcatg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420  
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggatgat 480  
gatcgtatga agcttccag tccaaatgac agcaagtctc ttcagaatct cttggatgaa 540  
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600  
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660  
20 agccctcctc ctgcctacac cccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720  
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780  
gctcctgtgg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840  
ctacgcaagc cagtggcacc ccattgtcca gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900  
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggttac 960  
25 atgactccta tgcgagacaa acccaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020  
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080  
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140  
acctttgcc aacacctggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcc 1200  
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacctt gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260  
30 agcacccttc agcaccacga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320  
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380  
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgttaa 1437

35 <210> 55  
<211> 627  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 <300>  
<302> FGF10  
<310> NM004465

<400> 55  
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60  
tgctgctgct ttttgttget gttcttgggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120  
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcctt 180  
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240  
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300  
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360  
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420  
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480  
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540  
aatggaaaag gagctccaag gagagacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600  
55 tttcttccaa tgggtgttaca ctcatag 627

60 <210> 56  
<211> 679  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF11  
 <310> XM008660

5 <400> 56  
 aatggcgggc ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agccccggggg 60  
 cagccggcgg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtcccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120  
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc gggggggcggc ccgcgcgggc 180  
 10 ggaccgcggc ccggagcctc agtcaaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240  
 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300  
 cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360  
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtct tacagtctcg cgcatttcac 420  
 agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480  
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggcctggaca aggagggcca 540  
 15 ggatcatgaag ggaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600  
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660  
 cagteccccct gccccctga 679

20 <210> 57  
 <211> 732  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25 <300>  
 <302> FGF12  
 <310> NM021032

<400> 57  
 30 atgggtgcgg cgatagccag ctccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60  
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120  
 tgcgagaggg acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180  
 ccggtgaggg ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240  
 cagggatact tcctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300  
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360  
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420  
 ttcaactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480  
 tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540  
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600  
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccacgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660  
 gggcggttcaa ggaaaagttc tggaaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720  
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58  
 <211> 738  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> FGF13  
 <310> XM010269

<400> 58  
 55 atggcgggcgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccc cgagcgcgag 60  
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120  
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180  
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatgtt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240  
 ttgcagctgc agcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300  
 60 ctgtttaacc tcattccctgt gggctctgcga gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360  
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420  
 tgcaaattca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540  
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600  
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660  
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720  
 5 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59  
 <211> 624  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF16  
 15 <310> NM003868

<400> 59  
 atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60  
 20 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccaggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120  
 atcgagggga agctgcagcg tggctcaccg acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180  
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240  
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccggaatcc tggagtttat cagcctggct 300  
 gtggggctga tcagcatccg gggagtgagc tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360  
 25 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420  
 gaaaactggg acaacaccta tgctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480  
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca cccggggagg gatacaggac taaacgacac 540  
 cagaaattca ctcaattttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600  
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35 <300>  
 <302> FGF17  
 <310> XM005316

40 <400> 60  
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60  
 tgtcaaactc agggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120  
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180  
 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240  
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300  
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360  
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420  
 ttccagaacg cccggcacga gggctgggtc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480  
 caggettccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540  
 50 ggccagctgc ccttccccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600  
 gccccacccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61  
 <211> 624  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> FGF18  
 <310> AF075292

<400> 61  
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcttgc gctgtgcttc 60  
 caggtacagg tgctgggttg cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120  
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180  
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240  
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300  
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360  
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420  
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtggggttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480  
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540  
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600  
 atccggccca cacaccctgc ctacg 624

15 <210> 62  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF19  
 <310> AF110400

25 <400> 62  
 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60  
 gccgggccc ccctcgccct ctccggacgg gggcccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120  
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180  
 cgcattccgt ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240  
 gagatcaagg cagtgcgtct cgggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgccgtac 300  
 30 ctctgcatgg gcgcccacgg caagatgcag gggtgtcttc agtactcgga ggaagactgt 360  
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcacggc 420  
 ctcccgtct cctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480  
 ccactctctc atttctgccc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540  
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600  
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63  
 <211> 468  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63  
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagttaa tctgcctcca 60  
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt ctgaggatc 120  
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180  
 ctcagtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240  
 gccatggaca ccgacgggct ttatcacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300  
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360  
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420  
 ggccagaaag caatcttggt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64  
 <211> 636  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> FGF20  
 <310> NM019851



<400> 64  
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60  
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120  
 5 aggagcgcgg cttgcgagcgg cgcgcgagc gggccggggg ctgcgagct ggcgcacctg 180  
 cacggcatcc tgcgcgcccg gcagctctat tgccgcaccg gcttcacct gcagatcctg 240  
 cccgacggca gcgtgcagg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300  
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agagggtgtg acagtggctt ctatccttga 360  
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttagg 420  
 10 gaggcagttt aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480  
 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540  
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600  
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65  
 <211> 630  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF21  
 <310> XM009100

25 <400> 65  
 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60  
 cttctgctgg gagcctgcc ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120  
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180  
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240  
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300  
 30 ttctgtgccc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360  
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420  
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480  
 ccagctcgct tctgccaact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540  
 ctggcccccc agcccccca tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccttcc 600  
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 630

40 <210> 66  
 <211> 513  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> FGF22  
 <310> XM009271

50 <400> 66  
 atgcgcgcgc gcctgtgggt gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60  
 gcgggaaccc cgagcgctc ggggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120  
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttcctgc gcgtggatcc cggcgccgc 180  
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240  
 gtgggcgtcg tggcatcaa agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300  
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttcgggga gcgcatcgaa 360  
 55 gagaacggcc acaacaccta cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gccatgttc 420  
 ctggcgctgg acaggaggg gggggcccg ccaggcgcc ggacgcggcg gtaccacctg 480  
 tccgcccact tcctgccgct cctgggtctcc tga 513

60 <210> 67  
 <211> 621  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF4  
 <310> NM002007

5

<400> 67  
 atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60  
 gcgccctggg cgggcccagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120  
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccgggtg 180  
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240  
 aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctcca ggcgctcccc 300  
 gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360  
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420  
 agcaagggca agctctatgg ctcgcccttc ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480  
 15 ctcccttccc acaactacaa cgcctacgag tctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540  
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtg cgcccacat gaaggtcacc 600  
 cacttctccc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68  
 <211> 597  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25

<300>  
 <302> FGF6  
 <310> NM020996

<400> 68  
 30 atgtccccgg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60  
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctcgccctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120  
 tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180  
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatgttggt gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240  
 aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300  
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360  
 tttggagtga gaagtgcctt cttcggttgc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420  
 ccagcttccc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480  
 tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaaag 540  
 40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

45

<210> 69  
 <211> 150  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50

<300>  
 <302> FGF7  
 <310> XM007559

<400> 69  
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60  
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120  
 55 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

60

<210> 70  
 <211> 628  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9  
<310> XM007105

<400> 70  
5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60  
gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggtttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120  
cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180  
tctcagggcg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tcccgaatgg 240  
tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300  
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtggg ctctacctcg ggatgaatga 360  
gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420  
cgaagaaaac tggataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg acactggaag 480  
gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540  
gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaaag tacctgaact 600  
15 gtataaggat attctaagcc aaagttaga 628

<210> 71  
<211> 2469  
20 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGFR1  
25 <310> NM000604

<400> 71  
atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60  
gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120  
30 gagtcccttc tggccacccc cgggtgacct ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180  
gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240  
atcacagggg agcaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300  
tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360  
gctctcccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420  
35 acagataaca ccaaaccaaa ccgatgccc gtatgctccat attggacatc cccagaaaag 480  
atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttaa atgcccttcc 540  
agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600  
cacagaattg gaggtacaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660  
gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720  
40 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tcccctcacc ggcccatcct gcaagcaggg 780  
ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840  
agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900  
ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960  
aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020  
45 tgcttggcgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080  
gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgcccctgt acctggagat catcatctat 1140  
tgcacagggg ccttcctcat ctctgcatg gtggggtcgg tcatcgtcta caagatgaag 1200  
agtggtagca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260  
atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320  
50 gttcttcttg ttcggccatc acggctctcc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380  
tctgagtatg agcttcccga agaccctcgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440  
ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg caggtgggtg tggcagaggg tatcgggctg 1500  
gacaaggaca aaccaaccg tgtgacaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560  
acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620  
55 cataagaata tcatcaacct gctggggggc tgacacgagg atgggtccctt gtatgtcatc 1680  
gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg gactacctgc agggccggag gccccaggg 1740  
ctggaatact gctacaacc cagccacaac ccagaggagc agctctcctc caaggacctg 1800  
gtgtcctgcg cttaccaggt ggcccagggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860  
caccgagacc cctgagccag gaatgtcctc gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920  
60 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980  
cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta caccaccag 2040  
agtgatgtgt ggtcttccgg ggtgctcctg tgggagatct tcaactctgg cggctcccca 2100

	taccccggtg	tgctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggagggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacactt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccaggg	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgctggggcc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggagggtc	180
	gagcgtgggtg	gccactggta	caaggagggc	agtgccttgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgctacctc	300
25	tgctgggac	gaggtccat	gacgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgctgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggtctgcgc	atcagcactg	gagtcctctg	atggagagcg	tggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgtctacc	ggtccccgca	ccggcccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatagctcag	aggtggaggt	cctgtacctg	960
	cggaaactgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtcgtcctg	gtcacgggtg	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgctcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgctccacgg	ccggcacccc	1200
40	cgcccgcgcc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccagaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccctgggtac	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggtcg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtg	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tggtgtctgc	1620
	accaggaag	ggcccctgta	cgtgatcgtg	gagtgcgcgc	ccaagggaag	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggtcc	tcggagcagt	1740
	gagggggcgc	tctccttccc	agtcctgggtc	tcctgcgccct	accagggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtatcttg	agtcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccggaa	tgtgctgggtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccaggggc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cgggtggagga	gctgtctctg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtgtgca	cgcagcgcgc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctgggtg	2220
	gaggcgctgg	acaaggtcct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggaccct	attccccctc	tggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccctt	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

```

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens
5
<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10 <400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cggcgggcgtc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctggtacc actcgatgga ggcggtgccc 180
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gccctatgag 240
15 gacatccggc tgccggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360
ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggccgcc cgggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
cggcccccaa agccggggccc cccagtcag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggcccccaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840
25 gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgccccatcg ggcacttctg gcgtggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaaggc gaccgtact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccc gctaccacaa gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccatctgggt ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
gtctggcagg ggcacccctg ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctaactct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320
cccggtacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccgacgt ggcccgccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
35 ggggcccga ggcgagagg gacgctggg gatggggatg gggactttgg ggccgggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcgcaa ggggtgcgca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
caggagtggg tctga 1695
40

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50 <400> 74
atgattctac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcggggggtg 60
ttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttgggtt acaaaagtac ggtaccttc caccgactga cccagaatg 180
55 tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagtcttat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtga gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccttacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

```

cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720  
 tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780  
 attgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840  
 gatgattttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900  
 5 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960  
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020  
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcctc gtcgtgagat gtttgttttc 1080  
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140  
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200  
 10 gggaattttg tggtcttttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260  
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggattatgat 1320  
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380  
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440  
 aaaggatcc ctgaatctcc tcaggagaca tttgtacaca aagaaaatgg ctttactgat 1500  
 15 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaatcc aacaaccaga tactcaaggt agaacttga 1560  
 tatccaagat ccatacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620  
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680  
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgattg 1740  
 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800  
 20 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75  
 <211> 1818  
 25 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> MT4MMP  
 30 <310> AB021225

<400> 75  
 atgcggcgcc gcgcagcccc gggacccggc ccgcgcgcgc cagggcccg actctcgcg 60  
 ctgccgctgc tgccgctgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggaccgc cgggggctgc 120  
 35 gccgcgcggc aaccgcgcgc gcgcgcgcgc gacctcagcc tgggagtggg gtgggtaagc 180  
 aggttcgggt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240  
 ctgtctaagg ccatacacgc catgcagcag tttggtggcc tggaggccac cggcatcctg 300  
 gacgaggcca ccctggccct gatgaaaacc ccacgtgct ccctgccaga cctccctgtc 360  
 ctgacccagg ctgcgaggag acgccaggct ccagccccc ccaagtggaa caagaggaaac 420  
 40 ctgtcgtgga ggtccggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgcgt 480  
 gcaactcatg actacgccct caaggtctgg agcgacattg cgccctgaa cttccacgag 540  
 gtggcgggca gcaccgccga catccagatc gactcttcca aggcgacca taaccgacgc 600  
 taccctctcg acgcccggcg gcaccgtgcc caccgcttct tccccggcca ccaccacacc 660  
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctctc ggatgccac 720  
 45 gggatggacc tgtttgagc ggctgtccac gagtttggcc acgccattgg gtttaagccat 780  
 gtggcgcgtg cactatccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgacccgctg 840  
 cgctacgggc tcccctacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgccccgag 900  
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgccggagcc ccagacaac 960  
 cggctccagc ccccgcccag gaaggacgtg ccccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020  
 50 gtggcccaga tccggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080  
 cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140  
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgccgtg tacgagcgca ccagcgacca caagatcgct 1200  
 ttctttaaag gagacagga ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatccccg 1260  
 cgcctctctc cgacttcag cctcccgcct ggccgcatcg acgctgcctt ctcctgggccc 1320  
 55 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380  
 aggcacatgg accccggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcacg 1440  
 ctggacgacg ccatacgctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500  
 tggaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccg 1560  
 60 gactggctgg tgtgtggaga ctacaggcc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620  
 gcagaggggc cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680  
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctccccggg gggcccccag cccactggtg 1740  
 gctgccacca tgctgctgct gctgccgcca ctgtcaccag gcgcctctgt gacagcgccc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76  
 <211> 1938  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <300>  
 <302> MT5MMP  
 <310> AB021227

<400> 76  
 15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc ccggggccgc cgcgcgcgc gccgcgcgc 60  
 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120  
 ccgcgctctt gctgcctccc gggcgccgcg cggcgccgcg cggcgccgcg gggggcaggg 180  
 aaccggggcag cgggtggcgg gtgcgggtggc cggcgccgcg aggcggaggc gcccttcgcc 240  
 gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcattctgcg 300  
 20 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360  
 ccggtcaccg gtgtgttgga tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420  
 gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgtatgc cctgactgga 480  
 cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540  
 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gcttccgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600  
 ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660  
 25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gagagctccc catttgatgg agaaggggga 720  
 ttccctggcc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780  
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840  
 gtgcatgagc tgggcccacg gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900  
 gcgcctttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960  
 30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020  
 acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080  
 cccctcggc cgcctcggg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caactctgt 1140  
 gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcg 1200  
 35 tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggt accccatgca gatcgagcag 1260  
 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcacgcac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320  
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg ttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380  
 cccacacagc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440  
 cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtagtg gcgctacagc 1500  
 40 gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaaggcagc 1560  
 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaagat attacaccta tttctacaag 1620  
 ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgc 1680  
 aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740  
 cggctgcccc aggacgagct ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800  
 45 aacgcgtgg ccgtggtcat cccctgcac ctgtccctct gcacctcgtt gctggtctac 1860  
 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920  
 gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77  
 <211> 1689  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55 <300>  
 <302> MT6MMP  
 <310> AJ27137

<400> 77  
 60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgtgc ctgcttctgc tgcctggcacc gccgcgcgc 60  
 gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctggcgctgg actggctgac tcgctatgg 120  
 tacctgccgc caccacccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180  
 gccatcaaa tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcac ggacccaggg 240

	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgctgc	tccctgcctg	acgtgctggg	ggtggcgggg	300
	ctgggtcaggc	ggcgtcgccg	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gcgaaccctg	360
	acatggaggg	tacgttcctt	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtgcgggtc	420
	ctcatgagct	atgccctgat	ggcctggggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcatgaggtg	480
5	gattcccccc	agggccagga	gcccacatc	ctcatcgact	ttgcccgcgc	cttccaccag	540
	gacagctacc	ccttcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600
	caccccatct	ccggggacac	tcactttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660
	gacggcgagg	ggaccgacct	gtttgccgtg	gctgtccatg	agtttgccca	cgccctgggc	720
	ctggggccact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tccggtgggc	780
10	gacctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	gcctgcagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgccacaca	cagcccatcc	ttccccatcc	ctgatcgatg	tgagggcaat	960
	tttgacgccca	tcgccaacat	ccgaggggaa	actttcttct	tcaaaggccc	ctggttcttg	1020
	cgctccagc	cctccggaca	gctggtgtcc	ccgcgacccg	cacggctgca	ccgcttcttg	1080
15	gaggggctgc	ccgcccagg	gaggggtgtg	caggccgcct	atgctcgga	ccgagacggc	1140
	cgaatcctcc	tcttttagcgg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggaccggca	gctggagggc	1200
	ggggcgcgcc	cgctcacgga	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cgccgtgttc	1260
	tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagtactg	gcgctacgac	1320
	gaggcgccgg	cgcgccccga	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaggcgcg	1380
20	ccccctctcc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcagggtg	acacctactt	cttcaagggc	1440
	gcccactact	ggcgcttccc	caagaacagc	atcaagaccg	agccggacgc	ccccagcccc	1500
	atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	ccgagctctg	gtccccgcgc	ccccagggcc	1560
	cccaaagcga	cccccggtgc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	ccaggccgca	1620
25	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgtgtgtc	ctcttgcccc	tgctggtggg	gggtgtagcc	1680
	tcccgctga						1689
	<210> 78						
	<211> 1749						
30	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MTMMP						
35	<310> X90925						
	<400> 78						
	atgtctcccc	ccccaaagacc	ctccccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgccct	ccctcggtctc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
40	caatatggct	acctgcctcc	cggggacctc	cgtaccacac	cacagcgctc	acccagtcac	180
	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaaggaa	cgctacgcca	tccagggtct	caaattggca	360
	cataatgaaa	tgacctttctg	catccagaat	tacaccccc	agggtggcga	gtatgccaca	420
45	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttcgcgtg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttcgcg	480
	gaggtgcccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgaggcgcg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctggtggc	tgtgcacgag	720
50	ctggggccatg	ccctgggggt	cgagcattcc	agtgaacctc	cggccatcat	ggcacccctt	780
	taccagtggg	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccg	gggcatccag	840
	caactttatg	gggggtgagtc	aggggtcccc	accaagatgc	ccctcaacc	caggactacc	900
	tcccgccctt	ctgttctctga	taaaccacaa	aacccacact	atgggcccac	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgtctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgtatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
	tggcgggggc	tgcttgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgct	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggcgt	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
60	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagtctccca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagcca	1500



gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620  
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680  
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740  
 5 aaggtctga 1749

<210> 79  
 <211> 744  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF1  
 15 <310> XM003647

<400> 79  
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
 20 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcgag 180  
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaaca gggttatatt caggcaaggc 240  
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaac 360  
 acaggggtgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420  
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480  
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540  
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600  
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660  
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720  
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80  
 <211> 468  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF2  
 40 <310> NM002006

<400> 80  
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60  
 ttcccgcgcg gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120  
 45 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180  
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240  
 ggttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaagtgtg tacggatgag 300  
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360  
 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggtac caaacagga 420  
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81  
 <211> 756  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF23  
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60  
 gtcctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggtt ccagctgggg tggcctgac 120  
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180  
 gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240  
 5 ggctttgttg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300  
 aacatttttg gatcacacta tttcgaccog gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360  
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctgggtcag tctgggcccgg 420  
 gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccacccccgt actcccagtt cctgtcccgg 480  
 aggaacgaga tccccctaata tcaactcaac acccccatac cacggcgga caccggagc 540  
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600  
 ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660  
 agtgacccat taggggtggt caggggcggg cgagtgaaca cgcacgctgg gggaaacgggc 720  
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15  
 <210> 82  
 <211> 720  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20  
 <300>  
 <302> FGF3  
 <310> NM005247

25  
 <400> 82  
 atgggctctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60  
 cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120  
 ggggcgcccc ggcccgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180  
 30 agcggccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgctaca gtattttgga gataacggca 240  
 ttggaggttg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300  
 aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360  
 atccacgagc tgggtataaa tacgtatgcc tcccggctgt accggacggg gtctagtacg 420  
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggt acgtgtctgt gaacggcaag 480  
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgcg cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540  
 35 cgcgtgctgg accacagggg ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600  
 ccccttggtg agggggtcca gccccgacgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660  
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40  
 <210> 83  
 <211> 807  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45  
 <300>  
 <302> FGF5  
 <310> NM004464

50  
 <400> 83  
 atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgctggggt 60  
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaa 120  
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttcctc tctgcctcc 180  
 tctccccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240  
 55 tggagccctt cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300  
 ctgcagatct acccggatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gtttaagtgt 360  
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagtttt cagcaacaaa 420  
 tttttagcga tgtcaaaaaa agaaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480  
 aagttcaggg agcgttttca agaaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540  
 actgaaaaaa cagggcgggg gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600  
 60 ggggtgcagcc ccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660  
 cagtcggagc agccagaact ttcttttcag gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720  
 agccctatca agtcaaagat tcccctttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84  
 <211> 649  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <300>  
 <302> FGF8  
 <310> NM006119

<400> 84  
 15 atgggagcagc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60  
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120  
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180  
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcatca acgccatggc agaggacggc 240  
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtccga 300  
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360  
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaâaca ctacacagcg 420  
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggc ccggccccgc 480  
 aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgc 540  
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccg gcccttcacg 600  
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

25 <210> 85  
 <211> 2466  
 <212> DNA  
 30 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGFR2  
 <310> NM000141

35 <400> 85  
 atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60  
 gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120  
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180  
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240  
 cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgaga taaagggcgc cagccctaga 300  
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttgggtacttc 360  
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420  
 gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480  
 45 aagatggaag agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540  
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600  
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660  
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataata cgggtccatc 720  
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780  
 50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggtt 840  
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900  
 tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960  
 gacaaagaga ttgaggttct ctatatctcg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020  
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080  
 55 ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140  
 tactgcatag gggctcttctt aatcgctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccgaatg 1200  
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacacaa 1260  
 cgtatcccc tgccggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc 1320  
 60 aacacccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac cccatgctg 1380  
 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
 ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggctcat ggcggaagca 1500  
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

	gatgatgcc	cagagaaaga	cctttctgat	ctggtgtcag	agatggagat	gatgaagatg	1620
	attgggaaac	acaagaatat	cataaatctt	cttggagcct	gcacacagga	tgggcctctc	1680
	tatgtcatag	ttgagtatgc	ctctaaaggc	aacctccgag	aatacctccg	agcccgagg	1740
	ccaccggga	tggagtactc	ctatgacatt	aaccgtgttc	ctgaggagca	gatgaccttc	1800
5	aaggacttgg	tgtcatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tggagtactt	ggcttcccaa	1860
	aaatgtattc	atcgagattt	agcagccaga	aatgttttgg	taacagaaaa	caatgtgatg	1920
	aaaatagcag	actttggact	cgccagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggc	ggcttccagt	caagtggatg	gctccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
	actcatcaga	gtgatgtctg	gtccttcggg	gtgttaatgt	gggagatctt	cacttttaggg	2100
10	ggctcgccct	acccagggat	tcccggtggag	gaacttttta	agctgctgaa	ggaaggacac	2160
	agaatggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgatgag	ggactgttgg	2220
	catgcagtgc	cctcccagag	accaacgttc	aagcagttgg	tagaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcactctca	caaccaatga	ggaatacttg	gacctcagcc	aacctctcga	acagtattca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttcttgt	tcttcaggag	atgattctgt	tttttctcca	2400
15	gaccocatgc	cttacgaacc	atgccttcct	cagtatccac	acataaacgg	cagtgttaaa	2460
	acatga						2466
	<210> 86						
20	<211> 2421						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> FGFR3						
	<310> NM000142						
	<400> 86						
30	atggggcgccc	ctgectgcgc	cctcgcgcgc	tgcgtggcgc	tggccatcgt	ggccggcgcc	60
	tctctggagt	ccttggggac	ggagcagcgc	gtcgtggggc	gagcggcaga	agtcccgggc	120
	ccagagcccg	gccagcagga	gcagttgggc	tccggcagcg	gggatgctgt	ggagctgagc	180
	tgtccccgcg	cgggggtgg	tcccatgggg	cccactgtct	gggtcaagga	tggcacaggg	240
	ctggtgccc	cggagcgtgt	cctgggtggg	cccagcggc	tgcaggtgct	gaatgcctcc	300
	cacgaggact	ccggggccta	caçctgcgg	cagcggctca	cgcagcgcgt	actgtgcac	360
35	ttcagtgtgc	gggtgacaga	cgctccatcc	tccggagatg	acgaagacgg	ggaggacgag	420
	gctgaggaca	caggtgtgga	cacaggggccc	ccttactgga	cacggcccga	gcggatggac	480
	aagaagctgc	tggccgtgcc	ggccgccaac	accgtccgct	tccgctgccc	agccgctggc	540
	aaccccactc	cctccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agttccgcgg	cgagcaccgc	600
	attggaggca	tcaagctgcg	gcacagcag	tggagcctgg	tcatggaaag	cgtggtgccc	660
40	tccgaccgcg	gcaactacac	ctgcgtcgtg	gagaacaagt	ttggcagcat	ccggcagacg	720
	tacacgctgg	acgtgctgga	gcgctccccg	caccggccca	tctgcaggc	ggggctgccc	780
	gccaaccaga	cggcgggtgt	gggcagcgac	gtggagtccc	actgcaaggt	gtacagtgac	840
	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggaggtga	acggcagcaa	gtggggccc	900
	gacggcacac	cctacgttac	cgtgctcaag	acggcgggcg	ctaaccacc	cgacaaggag	960
45	ctagagggtc	tctccttgca	caacgtcacc	tttgaggacg	ccggggagta	cacctgcctg	1020
	gcgggcaatt	ctattgggtt	ttctcatcac	tctgcgtggc	tgggtggtgt	gccagccgag	1080
	gaggagctgg	tggaggctga	cgaggcgggc	agtgtgtatg	caggcatcct	cagctacggg	1140
	gtgggcttct	tctgtttcat	cctggtgggt	gcggctgtga	cgctctgccc	cctgcgcagc	1200
	ccccccaaga	aaggcctggg	ctcccccaac	gtgcacaaga	tctcccgctt	cccgctcaag	1260
50	cgacaggtgt	ccctggagtc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacaccact	ggtgcgcac	1320
	gcaaggctgt	cctcagggga	gggccccacg	ctggccaatg	tctccgagct	cgagctgcct	1380
	gccgaccccc	aatgggagct	gtctcggggc	cggctgacct	tgggcaagcc	ccttggggag	1440
	ggctgcttog	gccaggtggg	catggcggag	gccactggca	ttgacaagga	ccgggcccgc	1500
	aagcctgtca	ccgtagccgt	gaagatgctg	aaagacgatg	ccactgacaa	ggacctgtcg	1560
55	gacctggtgt	ctgagatgga	gatgatgaag	atgatcgga	aacacaaaaa	catcatcaac	1620
	ctgctgggcg	cctgcacgca	ggcgggggcc	ctgtacgtgc	tgggtggagta	cgcggccaag	1680
	ggtaacctgc	gggagtttct	gcgggcgcgg	cggcccccg	gcctggacta	ctccttcgac	1740
	acctgcaagc	cgccccagga	gcagctcacc	ttcaaggacc	tgggtgtcctg	tgcctaccag	1800
	gtggccccgg	gcattggagta	cctggcctcc	cagaagtgc	tccacagga	cctggctgcc	1860
60	cgcaatgtgc	tgggtgaccga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagacttcgg	gctggcccgg	1920
	gacgtgcaca	acctcgacta	ctacaagaag	acaaccaacg	gccggctgcc	cgtgaagtgg	1980
	atggcgctcg	aggccttggt	tgaccgagtc	tacactcacc	agagtgcagt	ctggtccttt	2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg catccctgtg 2100  
 gagagctct tcaagctgct gaaggaggc caccgcatgg acaagccgc caactgcaca 2160  
 cagcactgt acatgatcat gcgggagtgc tggcatgccg cgccctcca gagggccacc 2220  
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280  
 ctggacctgt cggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340  
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cagcactgc tgcccccgcc cccaccacagc 2400  
 agtgggggct cgcggacgtg a 2421

10 <210> 87  
 <211> 2102  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> HGF  
 <310> E08541

20 <400> 87  
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaa tcagcaaaga 60  
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaa caaaaaagt aatactgcag 120  
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180  
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggtccccctt caatagcatg tcaagtggag 240  
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300  
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360  
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcc tgcagctatc 420  
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggacct 480  
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540  
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600  
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccgt 660  
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720  
 ggccatggtg ctatactctt gacctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaaat 780  
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcctttgga acaactgaa tgcattcaag 840  
 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900  
 35 gttgggattc tcagtatcct cagcagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960  
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacc 1020  
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080  
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140  
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200  
 40 ggggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260  
 atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320  
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgt atactttgtg 1380  
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440  
 45 tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500  
 ggggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560  
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620  
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680  
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740  
 50 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800  
 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860  
 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920  
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980  
 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040  
 55 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100  
 ca 2102

60 <210> 88  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ID3  
<310> XM001539

5 <400> 88  
atgaaggcgc tgagcccggg ggcgggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60  
agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120  
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtagccgg agtcccgaga 180  
ggcactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240  
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300  
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89  
15 <211> 743  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
20 <302> IGF2  
<310> NM000612

<400> 89  
25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctg 60  
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120  
ctccagttcg tctgtggggg ccgcggttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180  
cgctgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240  
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgcgacccc tccgaccgtg 300  
cttccggaca acttccccag ataccccggt ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360  
30 cagtcacccc agcgctgcg caggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420  
gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480  
ctacccaccc aagaccccg ccccgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540  
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600  
acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660  
35 tctcctgacc cagtccccgt gccccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720  
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90  
40 <211> 7476  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
45 <302> IGF2R  
<310> NM000876

<400> 90  
50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctggggcccg cgcccgcccg ccgcccgcag 60  
cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctcgctg ccccggggtc cacgcaggcc 120  
caggccgccc cgttcccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180  
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240  
agtgtgtgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttata attcagtggg tgactctgtt 300  
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360  
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaaact 420  
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480  
tgcaagaaag acatatattaa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540  
ttgaggaagc atgacttcaa tcctctgatg aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600  
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttgttagag acatagacac actacgagac 660  
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggactgccc cctgcctggt aagaggacac 720  
caggcggttg atgttgcca gccccgggac ggactgaagc tgggtgcgaa ggacaggctt 780  
gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtgaggata	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgccagag	cggaggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatattg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaa	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcggg	tggagacctc	accttgatat	atthttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaa	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcgggtc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagg	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaaat	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctt	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatgggtat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccaggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgacag	ctgcggcctg	tgtgtgtctt	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacgggtcttt	gactcccagg	caggggttttc	ttttgactta	1920
	tacacctctca	caaagaaaaa	tggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtgggaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaa	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcgccacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccgg	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacctctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggaggtg	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaattc	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaacaa	cttcgggaat	tgagaaaaag	ctcagctgtg	ccacagaggg	cttcactact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggccc	ctcaaattcc	tgcatcaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcaagg	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tggtgcagat	gagtccccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	cacctacgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaag	tggcaggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aaggttttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcgcca	4020
	gtatttctaa	agagacttc	agattgttcc	tactgttttg	agtggcgaa	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tgcagtctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tactgggac	gggggacctg	4200
	gagcactacc	tcatcaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtta	4320
	agggcaggac	ctcagtggag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcagctta	4380
60	tgtccagatg	gtattcggaa	aaagtcgaac	accatccgat	tcaoctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620  
 gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680  
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740  
 ctgagatacg tggaccagggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800  
 5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgac agtttcgtgt gcaggcctga ggccggggcca 4860  
 accaataggc ccatgtcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920  
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980  
 gttgacttgt ccccccttat tcatcgact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040  
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100  
 10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160  
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220  
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280  
 ctcacgcgt ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340  
 atcgagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400  
 15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctcctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460  
 tccacgagca cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520  
 tttgcagtgc ggccagaaca aggaggctgt aaggacggag gactctgtct gctctcaggc 5580  
 accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640  
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700  
 20 gtccccgttg tcttccccct catattcaat gggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760  
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcgactacg acagagacca cgagtggggc 5820  
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880  
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940  
 tggaaaacaa aagttgtctg cctcccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000  
 25 aaaacctacg acctgcggtc gctctcctct ctaccgggt cctggctcct ggtccacaac 6060  
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgctct 6120  
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcgtt 6180  
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagttgttg tcacgtactc caaaggttat 6240  
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacctctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300  
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360  
 tcccgggtcg cctgcgcgtg gaagcctcag gagggtcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420  
 aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480  
 tctggggaca tgaggaccaaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540  
 35 acaagctcca gaaaccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccaacgat 6600  
 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660  
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctc aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720  
 tcttccacca tcttcttoca ctgtgacctc ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780  
 cagcagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840  
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggt gacgacgggc agatgcacaa ggggtgtgca 6900  
 40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgtc agcctgtctg tgggtggcgt cacctgtctg 6960  
 ctgctggccc tgttgtctca caagaaggag aggagggaaa cagtataag taagtgacc 7020  
 acttgctgta ggagaagtcc caacgtgtcc tacaataact caaaggtgaa taaggaagaa 7080  
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccagg 7140  
 cagggaaaag aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200  
 45 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260  
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agtcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320  
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaagggcagg 7380  
 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440  
 50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 4104

&lt;212&gt; DNA

55 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; IGF1R

&lt;310&gt; NM000875

60

&lt;400&gt; 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60



	gcccgcgtct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttcccaa	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggatcatcc	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccaaaggga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcgt	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccggccaa	cacctacagg	tttgagggct	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgca	tgacaggagtg	ccctcggggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgtcc	1200
20	ttctcaaaaa	accttcgcct	catccttagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacgcaa	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaa	tatgtgtttc	cgaaattttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcgggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atctcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcattcatcat	aacctggc	cggtaccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgcatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgaccttcac	catggtggag	aacgaccata	tccgtggggc	caagagtgag	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgttctcagt	ccttccattc	ccttggacgt	tcttttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaccctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtggtg	gggagaaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atctctgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgcatgc	aattggccaa	caccaccatg	tcacggcgaa	gcagggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccga	cccggaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccctc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaaggga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcacctg	2520
	gagccaaggg	ctgaaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacgga	tcacaagtgtg	aggatcagcg	agaaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accgggctaaa	cccgggggaa	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggctcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgctcgtg	tcctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttccctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcgttt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaa	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgtctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagtc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcgagagatt	ttggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacac	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtgc	tgcccgtgcg	ctggatgtct	3540
	cctgagtcoc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggc	cttcgggggc	3600
60	gtccttcgct	agatcgccac	actggccag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	ggggcgccct	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcat	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttcctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840  
 tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gagggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900  
 gagagcgctc ccctggaccc ctccggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960  
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020  
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac ggggggcccga agaacgagcg ggccttgccg 4080  
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92  
 10 <211> 726  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 15 <302> PDGFB  
 <310> NM002608

<400> 92  
 20 atgaatcgct gctgggcgct ctccctgtct ctctgctgct acctgcgtct ggtcagcgcc 60  
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120  
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180  
 gacctgaaca tgaccgcctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240  
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300  
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgccctc atagaccgca ccaacgcca cttcctggtg 360  
 25 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420  
 tgccgcccc aaccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480  
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540  
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600  
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gaggccgccc gcccccaag 660  
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720  
 gcctag 726

<210> 93  
 35 <211> 1512  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 40 <302> TGFbetaR1  
 <310> NM004612

<400> 93  
 45 atggaggcgg cggctcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgtgct ggccggcgccg 60  
 gcggcgccgg cggcgccgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120  
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180  
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240  
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300  
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360  
 50 cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420  
 ctcatgttta tggctctatat ctgccacaac cgactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480  
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540  
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600  
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660  
 55 agaggaaaagt ggcgggaga agaagttgct gtttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720  
 tcgtgggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780  
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctacagctctg gttggtgtca 840  
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaacaa gatacacagt tactgtggaa 900  
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960  
 60 gttggtaccc agggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020  
 gtaagaaga atggaaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080  
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtgaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtaacct	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaa	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtg	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggcttttggc	ccaataatca	gagtgccagt	gagcaaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccgga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgtttagagg	660
	tataggattt	atgatgtgg	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagctttgtc	ttaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctggggagt	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aacccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgg	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctgggt	1020
	gaagccacgg	tggggagcgg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtt	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcct	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaatcgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgcg	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	aggggtgatc	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgccaca	1800
50	cctgttttga	agaacttgg	tactcttttg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tccaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	ttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tctcctacg	gacggtaaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccatgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640  
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700  
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760  
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820  
 aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880  
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940  
 aagtccttca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000  
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060  
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttata ggagaagaac 3120  
 10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180  
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240  
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300  
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gacctgctg 3420  
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480  
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
 tgtatggagg agggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagatc tgacagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacattgaa 3720  
 20 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
 ggtatggttc ttgctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840  
 tcttttgggt gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900  
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95  
 <211> 4017  
 30 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Flt1  
 35 <310> AF063657

<400> 95  
 atgggtcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg totgcttctc 60  
 40 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggcacccag 120  
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180  
 tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240  
 tgtggaagaa atggcaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300  
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360  
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420  
 gaaatccccg aaattatata catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480  
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540  
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600  
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660  
 50 ctacacatc gacaaacca tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720  
 aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780  
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840  
 cgaattgacc aaagcaattc ccattgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900  
 atgcagaaca aagacaagg actttatact tgcctgtgaa ggagtggacc atcattcaaa 960  
 55 totgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020  
 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080  
 gcatttccct cgccggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgagac tgagaaatct 1140  
 gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200  
 gggaaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcacaaat tgttttaaaa cctcactgcc 1260  
 60 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320  
 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatccct 1380  
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgaaccata atcattccga agcaagggtg 1440  
 gacttttgtt ccaataatga agagtccttt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcatggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggtt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgtatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtccag	catacctcac	tgttcaagga	acctcgga	agtctaactc	ggagctgatc	2280
	actctaacat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaaactggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggaggcg	ctctgatggt	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaaagtct	gagtgatggt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttcagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttggtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctct	gaggacttct	tcaaggaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catggttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgct	3900
	agcgaaggca	agcgcagggt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgtccccgc	ccccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgccgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgct	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgccca	acgacacagg	cagctacgtc	ctctactaca	agtacatcaa	ggcacgcatc	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tcgcaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caacccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtcgctg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	agggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcacat	gcgtcgagtg	gctcaaagga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccgcg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggg	ggtgaatgtg	1260
	ccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	ccccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	ctcgcaaggc	ctacgggggtg	cccttcgctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgccg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgcca	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaaagg	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	accgccttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctctg	1860
	gcccgcagcc	tggaggagggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagagca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgcaaga	cgggcgcagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcggtgcagg	ccctggaaagc	ccctcggttc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgtctg	2100
	gtggccggag	cgacgcgcgc	cagcatcgtg	tggtacaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatcctgttc	2340
	ggtaccggcg	tcacgctgtg	cttcttctgg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggacccccgg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggtacg	gcgccttcgg	gaagggtggg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaaatc	2640
	ctgaaagagg	gcccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aaacctcctc	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tgggtgatcgt	ggagtctctg	aagtacggca	acctctcaa	cttctctgcg	2820
40	gccaaagcgg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atgggaagatc	ttgtctgcta	cagcttcacg	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgca	tccacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagacccoga	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggccccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgaagt	gtggtccttt	3300
	gggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcca	tacgccgcat	catgctgaac	tgctggtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgcagcag	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attcccatg	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97  
 <211> 4071  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; KDR

5 &lt;310&gt; AF063658

&lt;400&gt; 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggttttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgt	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaattct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccgag	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	ttaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaacccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aacccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttgga	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggta	cccacccccca	1080
	gaaataaaaa	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtgaa	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctct	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgcg	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtacctt	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtca	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcagattggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gtttcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aatgtgaatg	ccacctgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgaggagcca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tggggaaccgg	2160
	aaacctcacta	tccgcagagt	gaggaaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	caggatcagc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtga	ttgccatggt	cttctgggta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gagggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cccttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaagac	tacgttgag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	acottggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
60	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggtttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

5 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420  
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480  
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
 10 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaa agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840  
 15 tcttttgggt gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggcctcaaac 3900  
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071  
 20  
 <210> 98  
 <211> 1410  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <300>  
 <302> MMP1  
 <310> M13509  
 30  
 <400> 98  
 atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgct tcacagcttc 60  
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120  
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180  
 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240  
 35 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300  
 gtccctcactg agggaaaacc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaaat 360  
 tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420  
 tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggctctct agggctcaagc agacatcatg 480  
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540  
 40 cttgctcatg cttttcaacc aggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600  
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660  
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720  
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780  
 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840  
 45 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900  
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960  
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020  
 cggtttttca aagggaataa gtactgggac gttcaggagc agaatgtgct acacggatac 1080  
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140  
 50 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggtat 1200  
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260  
 ggaattggcc acaaagtga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320  
 ggaacaagac aatacaaat tgaatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380  
 aatagctggg tcaactgcag gaaaaattga 1410  
 55  
 <210> 99  
 <211> 1743  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 60  
 <300>  
 <302> MMP10  
 <310> XM006269  
 <400> 99  
 aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatte cttgtgctgt tgtgtctgcc 60



	agtcctgctct	gcctatcctc	tgagtggggc	agcaaaagag	gaggactcca	acaaggatct	120
	tgcccagcaa	tacctagaaa	agtactacaa	cctcgaaaag	gatgtgaaac	agtttagaag	180
	aaaggacagt	aatctcattg	ttaaaaaaat	ccaagggaatg	cagaagttcc	ttgggttgga	240
	gggtgacaggg	aagctagaca	ctgacactct	ggaggtgatg	cgcaagccca	gggtgtggagt	300
5	tcttgacgtt	ggtcacttca	gctcctttcc	tggcatgccc	aagtggagga	aaacccacct	360
	tacatacagg	attgtgaatt	atacaccaga	tttgccaaga	gatgctgttg	attctgccat	420
	tgagaaagct	ctgaaagtct	gggaagaggt	gactccactc	acattctcca	ggctgtatga	480
	aggagaggct	gatataatga	tctcttttgc	agttaaagaa	catggagact	tttactcttt	540
	tgatggccca	ggacacagtt	tggtctatgc	ctacccacct	ggacctgggc	tttatggaga	600
10	tattcacttt	gatgatgatg	aaaaatggac	agaagatgca	tcaggcacca	atattattcct	660
	cgttgctgct	catgaacttg	gccactccct	ggggctcttt	cactcagcca	acactgaagc	720
	tttgatgtac	ccactctaca	actcattcac	agagctcgcc	cagttccgcc	tttcgcaaga	780
	tgatgtgaat	ggcattcagt	ctctctacgg	acctccccct	gcctctactg	aggaacccct	840
	ggtgccccaca	aaatctgttc	cttcgggatc	tgagatgcca	gccaagtgtg	atcctgcttt	900
15	gtccttcgat	gccatcagca	ctctgagggg	agaatatctg	ttctttaaag	acagatatatt	960
	ttggcgaaga	tcccactgga	accctgaacc	tgaatttcat	ttgatttctg	cattttggcc	1020
	ctctcttcca	tcatatttgg	atgctgcata	tgaagttaac	agcagggaca	ccgtttttat	1080
	ttttaaagga	aatgagttct	gggccatcag	aggaaatgag	gtacaagcag	gttatccaag	1140
	aggcatccat	accttgggtt	ttcctccaac	cataaggaaa	attgatgcag	ctgtttctga	1200
20	caaggaaaag	aagaaaaaat	acttctttgc	agcggacaaa	tactggagat	ttgatgaaaa	1260
	tagccagttcc	atggagcaag	gcttccctag	actaatagct	gatgactttc	caggagttga	1320
	gcctaaggtt	gatgctgtat	tacaggcatt	tggatttttc	tacttcttca	gtggatcatc	1380
	acagtttgag	tttgacccca	atgccaggat	ggtgacacac	atattaaaga	gtaacagctg	1440
	gttacattgc	taggcgagat	agggggaaga	cagatatggg	tgtttttaat	aaatctaata	1500
25	attattcatc	taatgtatta	tgagccaaaa	tggttaattt	ttcctgcatt	ttctgtgact	1560
	gaagaagatg	agccttgcat	atatctgcat	gtgtcatgaa	gaatgtttct	ggaattcttc	1620
	acttgctttt	gaattgcact	gaacagaatt	aagaaatact	catgtgcaat	aggtgagaga	1680
	atgtattttc	atagatgtgt	tattacttcc	tcaataaaaa	gtttttattt	gggcctgttc	1740
30	ctt						1743
	<210>	100					
	<211>	1467					
	<212>	DNA					
35	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MMP11					
	<310>	XM009873					
40	<400>	100					
	atggctcccg	ccgcctggct	ccgcagcgcg	gccgcgcgcg	ccctcctgcc	cccgatgctg	60
	ctgctgctgc	tccagccgcc	gccgctgctg	gcccgggctc	tgccgcccga	cgcccaccac	120
	ctccatgccg	agaggagggg	gccacagccc	tggcatgcag	ccctgccag	tagccgggca	180
45	cctgcccctg	ccacgcagga	agcccccccg	cctgccagca	gcctcaggcc	tcccgcgtgt	240
	ggcgtgcccg	acccatctga	tgggctgagt	gcccgaacc	gacagaagag	gttcgtgctt	300
	tctggcgggc	gctgggagaa	gacggacctc	acctacagga	tccttcgggt	cccatggcag	360
	ttggtgcagg	agcaggtgctg	gcagacgatg	gcagaggccc	taaaggatatg	gagcgatgtg	420
	acgccactca	cctttactga	ggtgcacgag	ggcgtgctg	acatcatgat	cgacttcgcc	480
50	aggtagctggc	atggggacga	cctgccgttt	gatgggcctg	ggggcatcct	ggcccatgcc	540
	ttcttcccca	agactcaccg	agaaggggat	gtccacttcg	actatgatga	gacctggact	600
	atcggggatg	accagggcac	agacctgctg	caggtggcag	cccatgaatt	tggccacgtg	660
	ctggggctgc	agcacacaac	agcagccaag	gccctgatgt	ccgccttcta	cacctttcgc	720
	tacccactga	gtctcagccc	agatgactgc	aggggctgtc	aacacctata	tggccagccc	780
55	tggccactg	tcacctccag	gacccagccc	ctgggcccc	aggctgggat	agacaccaat	840
	gagattgcac	cgctggagcc	agacgcccc	ccagatgcct	gtgaggcctc	ctttgacgcg	900
	gtctccaacca	tccgaggcga	gctctttttc	ttcaaagcgg	gctttgtgtg	gcgcctccgt	960
	gggggcccagc	tgcagcccg	ctaccagca	ttggcctctc	gccactggca	gggactgcc	1020
	agccctgtgg	acgtgcctt	cgaggatgcc	cagggccaca	tttggttctt	ccaaggtgct	1080
60	cagtactggg	tgtacgacgg	tgaaaagcca	gtcctgggcc	ccgcacccct	caccgagctg	1140
	ggcctggtga	ggttcccgg	ccatgctgcc	ttggtctggg	gtcccagaaa	gaacaagatc	1200
	tacttcttcc	gaggcaggga	ctactggcgt	ttccacccca	gcacccggcg	tgtagacagt	1260

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320  
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380  
 gtgaagggtga aggctctgga aggcctcccc cgtctcgtgg gtcctgactt ctttggtgtg 1440  
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101  
 <211> 1653  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10

<300>  
 <302> MMP12  
 <310> XM006272

15

<400> 101  
 atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60  
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaattt 120  
 tatggccttg agataaacaa acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180  
 20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240  
 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300  
 agggaaatgc cagggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360  
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaaagc tttccaagta 420  
 tggagtaatg ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480  
 25 gtgggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540  
 ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600  
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780  
 30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacactac 960  
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtcc 1020  
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgcaaatac ctgacaattc agraccagct 1080  
 35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcaactacc tgggaaataa gatctttttc 1140  
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaaggtt tctgagagac caaagaccag tgtaattta 1200  
 atttcttctt tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260  
 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggg taattagcaa ttaagacca 1320  
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380  
 40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440  
 tggaggatg atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaact gattaccaag 1500  
 aacttccaag gaatcgggccc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560  
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620  
 45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102  
 <211> 1416  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50

<400> 102  
 atgcattccag gggctcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcgggccctg 60  
 ccccttccca gtgggtgtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120  
 55 cgctacctga gatcatacta ccatacctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180  
 gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agagggtgact 240  
 ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg gggttcctgat 300  
 ttgggtgaat acaatgtttt ccctcgaaat cttaaatggg ccaaaatgaa ttttaacctac 360  
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420  
 60 gccttcaaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480  
 gctgacatca tgatctcttt tgggaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540  
 ccctctggcc tgctggctca tgcttttctt cctgggccaa attatggagg agatgcccac 600

tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaagget acaacttggt tcttggtgct 660  
 gcgcattgagt tcggccactc cttagggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720  
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcctgatga cgatgtacaa 780  
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840  
 5 ccagacaaat gtgaccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900  
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggttg tgccggagctg 960  
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020  
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatgggttat 1080  
 gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140  
 10 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200  
 caggctctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260  
 gaagaagact tcccaggaat tggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatgggttat 1320  
 atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380  
 cgcgctcatgc cagcaaattc cattttgtagg tgttaa 1416  
 15  
 <210> 103  
 <211> 1749  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> MMP14  
 <310> NM004995  
 25  
 <400> 103  
 atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgctcc cctgctcac gctcggcacc 60  
 gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120  
 caatatggct acctgcctcc cggggacctt cgtaccaca cacagcgctc accccagtc 180  
 30 ctctcagcgg ccatacgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240  
 gatgcagaca ccatagaagg catgaggcgc cccgatgtg gtgttcaga caagtttggg 300  
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaaag tctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420  
 tacgaggcca ttgcgaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgctccgc 480  
 35 gaggtgccc tgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540  
 tttgcccagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctctggcc 600  
 catgctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgcgagcct 660  
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tctggtggc tgtgcacgag 720  
 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcaccctt 780  
 40 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840  
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960  
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080  
 45 tggcggggcc tgcctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140  
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgcctctctc 1260  
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380  
 50 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440  
 aacaaatact ggaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500  
 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagcggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggct 1620  
 gccgtgggtc tgcctgtgct cgtgctgctc ctgggtgctg cggtgggcct tgcagctctc 1680  
 55 tcttccagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740  
 aaggtctga 1749  
 <210> 104  
 60 <211> 2010  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; MMP15

&lt;310&gt; NM002428

5

&lt;400&gt; 104

atgggagcgc	acccgagcgc	gcccggagcg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
cgggaggagg	cgggcgggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tgggtgcttct	gggctgcctg	120
ggccttggcg	tagcgggcga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttcgcgcca	gatcttggcc	240
tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
gagaccaagg	agtggatgaa	gcggcccccgc	tgtgggggtg	cagaccagtt	cggggtacga	360
gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccggggag	gaagtggaa	420
aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
atggaggcgg	tgcgcagggc	cttcgcgctg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggtcttccag	540
gaggtgccct	atgaggacat	ccggtgctgc	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
tttgccctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggg	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctgggtgg	agtgcagtag	780
ctggggccag	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccggag	acgatctccg	tggcatccag	900
cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
ccacggcggc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccgggc	ctccccagcc	accaccccca	1020
ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
cgggcccagc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
cgcggggaga	tgttcgtgtt	caagggccgc	tggttctggc	gagtccggca	caaccgcgtc	1200
ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcggtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtgaccg	ctactggctc	1320
tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
atccccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggag	ccacaggcca	caccttcttc	1440
ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttcttgagc	1560
aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
cgcttgcgga	tggagcccgg	ctaccccga	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
gcacggacgg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgccactgc	tgtgctgctg	ctgctgctg	1920
ggcctcacct	acgcgtggt	gcagatgcag	cgcaaggggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

&lt;210&gt; 105

&lt;211&gt; 1824

45

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; MMP16

50

&lt;310&gt; NM005941

&lt;400&gt; 105

atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	ccccagaatg	180
tcagtgcctg	gctctgcaga	gaccatgcag	tctgccttag	ctgccatgca	gcagttctat	240
ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccttttgat	600

5 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660  
 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720  
 tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780  
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840  
 gatgattttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900  
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960  
 gacaggccaa aacctcctcg gctccaacc ggagagacct cctatcccgg agccaaaccc 1020  
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080  
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata ccaatgcaa 1140  
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200  
 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260  
 cctgggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320  
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380  
 agatatagt aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440  
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca ttgtacaca aagaaaaatgg ctttacgtat 1500  
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560  
 catccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620  
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680  
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740  
 20 gtttacctg tgttcagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800  
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106  
 <211> 1560  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

30 <300>  
 <302> MMP17  
 <310> NM004141

35 <400> 106  
 atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatcctgg acgaggccac cctggccctg 60  
 atgaaaaccc cagctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgacccaggc tcgcaggaga 120  
 cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaaac tgcctggag ggtccggacg 180  
 tcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240  
 aagggtctgga gcgacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcggggcag caccgccgac 300  
 40 atccagatcg acttctcaa ggccgaccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360  
 ggcaccgtgg cccacgcctt ctccccggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 420  
 gacgatgacg aggcctggac ctccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480  
 gtggctgtcc acgagtttg ccacgccatt gggtaagcc atgtggccgc tgcacactcc 540  
 atcatcggc cgtactacca gggcccgggt ggtgacccgc tgcgctacgg gctcccctac 600  
 gaggacaagg tgcgctctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660  
 45 cagcccagag agcctccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720  
 aggaaggacg tgcccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780  
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctgggt 840  
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900  
 gtggacgccg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960  
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020  
 agcctcccgc ctggcggcat cgacgtgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080  
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggacat ggaccccgcc 1140  
 taccocgccc agagccccct gtggaggggt gtccccagca cgctggacga cgccatgcgc 1200  
 55 tggccgacg gtgctccta cttcttcgt ggccaggagt actgaaaagt gctggtggc 1260  
 gagctggagg tggcaccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320  
 gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggctggacg cgccagaggg gccccgcgc 1380  
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440  
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgtgctg 1500  
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> MMP2  
<310> NM004530

<400> 107  
10 atggaggcgc taatggcccc gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60  
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc cgcgcgcca tcatcaagtt ccccgccgat 120  
gtcgcgccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180  
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240  
tttgactgc cccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagacctt gcggaagcca 300  
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360  
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacct agagacagtg 420  
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgtg tgacccccact gcggttttct 480  
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540  
ggataccctt ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggactgggt 600  
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660  
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttcccctt cttgttcaat 720  
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780  
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agcctgttcc 840  
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900  
25 tccatgaca gctgcaccac tgagggccgc accgatggct accgctgggt cggcaccact 960  
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccttg agaccgcat gtccactgtt 1020  
gggtgggaact cagaagggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttctctgg caacaaatat 1080  
gagagctgca ccagcgcggg ccgcagtgac ggaaagatgt ggtgtgagac cacagccaac 1140  
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200  
30 cgagccccag agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260  
atggcaccca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt ccaggatga catcaagggt 1320  
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc caccaccaca 1380  
ctggggccctg tctctcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440  
atccgtgggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggccgactgt gacgccacgt 1500  
35 gacaagccca tggggccctt gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560  
gatgcgggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620  
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaccca agccactgac cagcctggga 1680  
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740  
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800  
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860  
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920  
gagaacaaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980  
tga 1983

45 <210> 108  
<211> 1434  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> MMP2  
<310> XM006271

55 <300>  
<302> MMP3  
<310> XM006271

<400> 108  
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgcgt tgcgtggcag tttgtcagc ctatccattg 60  
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaacctt ttcagaaata tctagaaaac 120  
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180



<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct	ggcagccccct	ggtcctggtg	ctcctgggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
cccagacagc	gccagtccac	ccttggtgctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatgggt	acactcgggt	ggcagagatg	180
cgtggagagt	cgaatctct	ggggcctgctg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
cccagacccg	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acgggtgcggg	300
gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcggaa	gacttgccgc	gggcgggtgat	tgacgacgcc	420
15 tttgcccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgcgcg	tcaccttcac	tcgcgtgtac	480
agcgggacg	cagacatcgt	catccagttt	gggtgcgcgcg	agcacggaga	cgggtatccc	540
ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcctttcctc	ctggcccccg	cattcagggga	600
gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgtgg	tccctgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
cggtttgga	acgcagatgg	cgcggcctgc	cacttcccc	tcatcttcga	gggcccgtcc	720
20 tactctgcct	gcaccaccga	cggtcgctcc	gacggcttgc	cctgggtgcag	taccacggcc	780
aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	cacccaggac	840
ggcaatgctg	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
gcctgcacca	cggacgggtc	ctccgacggc	taccgctggg	gcgccaccac	cgccaactac	960
gacggggaca	agctcttcgg	cttctgccc	acccgagctg	actcgacggg	gatggggggc	1020
25 aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
tgtaccagcg	agggccgcgg	agatgggcgc	ctctgggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
agcgacaaga	agtggggctt	ctgcccggac	caaggataca	gtttgttcct	cgtggcggcg	1200
catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
cctatgtacc	gcttactga	ggggccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tggcatccgg	1320
30 cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
cccacggctc	ccccgacggg	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggcccca	caggtccccc	cactgctggc	1500
ccttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	ccgggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
ttcgacgcca	tcgcggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
35 cgattctctg	agggcagggg	gagccggccg	cagggccccc	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
cccgcgctgc	cccgcaagct	ggactcggtc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
ttcttctctg	ggcgccaggt	gtgggtgtac	acaggcgctg	cgggtgctggg	cccgaggcgt	1800
ctggacaagc	tgggcctggg	agccgacgtg	gcccagggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
agggggaaga	tgctgctgtt	cagcgggcgg	cgctctgga	ggttcgacgt	gaaggcgcag	1920
40 atggtggatc	cccggagcgc	cagcgaggtg	gaccggatgt	tccccggggg	gcctttggac	1980
acgcacgacg	tcttccagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
atcctgcagt	gccctgagga	ctag				2124

45 <210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

atggctgacg	ttttcccggg	caacgactcc	acggcgtctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
gcccgcaaag	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
gcgcgcttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctgggggttt	180
gggaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
60 tttgttactt	tttcttgctc	gggtgcggat	aagggaccgc	acactgatga	cccaggagc	300
aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agcccccct	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aaatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420



	aagcaatgcg	tcatcaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgata	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggt	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagttcc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	cagggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgtcct	gttgatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtggg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tacgtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgtctt	aacaccacct	1920
	gacagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcccgg	agcagggggc	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcgaaag	gcgccttcg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagt	ccaagtttgc	tgctttgtgg	tgacaaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgtgac	aagggtccag	cctccgatga	ccccgcgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aatgttgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgtgctg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgccgcggc	480
	cgcactctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaagt	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaagggtcc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggctcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggga	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	ttcagtgac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttctctga	cccagctcca	ctcctgttgc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgttcttctt	acagagtaag	1380



<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

	atgtcgtctg	gcaccatgaa	gttcaatggc	tatttgaggg	tccgcacg	tgaggcagtg	60
	gggctgcagc	ccaccgcgtg	gtccctgcgc	cactcgctct	tcaagaagg	ccaccagctg	120
10	ctggacccct	atctgacggt	gagcgtggac	caggtgcgcg	tgggccagac	cagcaccaag	180
	cagaagacca	acaaaccac	gtacaacgag	gagttttgcg	ctaacgtcac	cgacggcggc	240
	cacctcgagt	tggcgtctt	ccacgagacc	cccctgggct	acgacttcgt	ggccaactgc	300
	accctgcagt	tccaggagct	cgctggcacg	accggcgcct	cggacacctt	cgagggttgg	360
	gtggatctcg	agccagagg	gaaagtattt	gtggtataa	cccttaccgg	gagtttctct	420
15	gaagctactc	tccagagaga	ccgatcttc	aaacatttta	ccaggaagcg	ccaaagggct	480
	atgcgaaggc	gagtcaccca	gatcaatgga	cacaagttca	tggccacgta	tctgaggcag	540
	cccacctact	gctctcactg	cagggagttt	atctggggag	tggtttggga	acaggggttat	600
	cagtgccaa	tgtgcacctg	tgtcgtccat	aaacgctgcc	atcatcta	tggtacagcc	660
	tgtacttgcc	aaaacaatat	taacaaagt	gattcaaaga	ttgcagaaca	gaggttcggg	720
20	atcaacatcc	cacacaagtt	cagcatccac	aactacaaag	tgccaacatt	ctgcgatcac	780
	tgtggctcac	tgtcttgggg	aataatgcga	caaggacttc	agtgtaaaat	atgtaaaatg	840
	aatgtgcata	tctgatgtca	agcgaacgtg	gcccctaact	gtggggtaaa	tgcggtggaa	900
	cttgccaaga	ccctggcagg	gatgggtctc	caaccgggaa	atatttctcc	aacctcgaaa	960
	ctcgtttcca	gatcgaccct	aagacgacag	ggaaaggaga	gcagcaaaga	aggaaatggg	1020
25	attgggggta	attcttccaa	ccgacttggt	atcgacaact	ttgagttcat	ccgagtgttg	1080
	gggaagggga	gttttgggaa	ggtgatgctt	gcaagagtaa	aagaaacagg	agacctctat	1140
	gctgtgaagg	tgctgaagaa	ggacgtgatt	ctgctggatg	atgatgtgga	atgcaccatg	1200
	accgagaaaa	ggatcctgtc	tctggcccg	aatcaccctt	tcctcactca	gttgttctgc	1260
	tgtcttcaga	ccccgatcg	tctgtttttt	gtgatggagt	ttgtgaatgg	gggtgacttg	1320
30	atgttccaca	ttcagaagtc	tctcgttttt	gatgaagcac	gagctcgctt	ctatgctgca	1380
	gaaatcattt	cggctctcat	gttctctcat	gataaaggaa	tcattctatag	agatctgaaa	1440
	ctggacaatg	tctgtttgga	ccacgaggg	cactgtaaac	tggcagactt	cggaatgtgc	1500
	aaggaggggg	tttgcaatgg	tgtcaccacg	gccacattct	gtggcacgcc	agactatatc	1560
	gctccagaga	tcctccagga	aatgctgtac	gggcctgcag	tagactggtg	ggcaatgggc	1620
35	gtgttgctct	atgagatgct	ctgtggtcac	gcgccttttg	aggcagagaa	tgaagatgac	1680
	ctctttgagg	ccatactgaa	tgatgaggtg	gtctacccta	cctgggtcca	tgaagatgcc	1740
	acaggggatcc	taaaatcttt	catgaccaag	aacccaccca	tgcgcttggg	cagcctgact	1800
	cagggagggc	agcacgccat	cttgagacat	ccctttttta	aggaaatcga	ctgggcccag	1860
	ctgaaccatc	gccaataga	accgcctttc	agaccagaa	tcaaattccg	agaagatgtc	1920
40	agtaattttg	accctgactt	cataaaggaa	gagccagttt	taactccaat	tgatgagggg	1980
	catcttccaa	tgattaacca	ggatgagttt	agaaactttt	cctatgtgtc	tccagaattg	2040
	caaccatag						2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

55	atgttggcag	aactcaagg	caaagatgaa	gtatatgctg	tgaaggctct	aaagaaggac	60
	gtcatccttc	aggatgatga	cgtggactgc	acaatgacag	agaagaggat	tttggctctg	120
	gcacggaaac	acccgtacct	tacccaactc	tactgctgct	tccagaccaa	ggaccgcctc	180
	tttttcgtca	tggaatatgt	aaatggtgga	gacctcatgt	ttcagattca	gcgctcccga	240
	aaattcgacg	agcctcgctt	acggttctat	gctgcagagg	tcacatcggc	cctcatgttc	300
60	ctccaccagc	atggagtcac	ctacagggag	ttgaaactgg	acaacatcct	tctggatgca	360
	gaagggtcact	gcaagctggc	tgacttcggg	atgtgcaagg	aagggattct	gaatgggtgtg	420
	acgaccacca	cgttctgtgg	gactcctgac	tacatagctc	ctgagatcct	gcaggagttg	480

gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggccc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540  
 ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600  
 gacgtgctgt acccagtcctg gctcagcaag gaggtgtgca gcaccttgaa agctttcatg 660  
 acgaagaatc ccacaagcgg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcgga ggacgccatc 720  
 5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780  
 ccacccttca aaccacgcat taaaacaaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840  
 acccggaag agccggtact cacccttggtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900  
 gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgcctga 948

10 <210> 116  
 <211> 1764  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> PKC iota  
 <310> NM002740

20 <400> 116  
 atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60  
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120  
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180  
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240  
 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgtt cccttgtgta 300  
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtgca 360  
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420  
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480  
 aagtgcacat actgcaaaact cttgggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540  
 30 tgtggggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgcccc tggatcagtc atccatgcat 600  
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcatgagag tttggatcaa 660  
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720  
 ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780  
 ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840  
 35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900  
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgccttc agacagaaaag cagattgttc 960  
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020  
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080  
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140  
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagataca 1200  
 accagcactt tctgtgttac tcctaattac attgctcctg aaatttttaag aggagaagat 1260  
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320  
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380  
 ctcttccaag ttattttgga aaaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440  
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500  
 caaacaggat ttgctgatat tcaggagacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560  
 atggagcaaaa aacagggtggt acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620  
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680  
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740  
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117  
 <211> 2451  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> PKC mu  
 <310> XM007234  
 <400> 117

	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gaccctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaagcgg	ccagtgatat	ccaggaaggc	gatccttattg	aagtgggtctt	gtcagcttcc	120
	gccacctttg	aagactttca	gattcgtccc	cacgctctct	ttgttcattc	atacagagct	180
	ccagctttct	gtgatcactg	tggagaaatg	ctgtgggggc	tggtagctca	aggtctttaa	240
5	tgtgaagggg	gtggctctgaa	ttaccataag	agatgtgcat	ttaaaatacc	caacaattgc	300
	agcgggtgtga	ggcggagaag	gctctcaaac	gtttccctca	ctgggggtcag	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtgcc	cctgatgagc	cccttctgca	aaaatcacca	420
	tcagagtcgt	ttattgggtcg	agagaagagg	tcaaattctc	aatcatacat	tggacgacca	480
	attcaccttg	acaagatttt	gatgtctaaa	gttaaagtgc	cgcacacatt	tgtcatccac	540
10	tcctacaccc	ggcccacagt	gtgccagtag	tgcaagaagc	ttctgaaggg	gcttttcagg	600
	cagggccttg	agtgcaaaga	ttgcagattc	aactgccata	aacgttgtgc	accgaaagta	660
	ccaaacaact	gccttggcga	agtgaccatt	aatggagatt	tgccttagccc	tggggcagag	720
	tctgatgtgg	tcatggaaga	agggagtgat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtggtgtc	780
	atggatgata	tggagaagag	aatgggtccaa	gatgcagaga	tggcaatggc	agagtgccag	840
15	aacgacagtg	gcgagatgca	agatccagac	ccagaccagc	aggacgcaa	cagaaccatt	900
	agtccatcaa	caagcaacaa	tatcccactc	atgagggtag	tgcagtctgt	caaacacacg	960
	aagaggaaaa	gcagcacagt	catgaaagaa	ggatggatgg	tccactacac	cagcaaggac	1020
	acgctgcgga	aacggcacta	ttggagattg	gatagcaa	gtattaccct	ctttcagaat	1080
	gacacaggaa	gcaggtacta	caaggaaatt	cctttatctg	aaattttgtc	tctggaacca	1140
20	gtaaaaactt	cagctttaat	tcctaattggg	gccaatcctc	attgttttca	aatcactacg	1200
	gcaaatgtag	tgtattatgt	gggagaaaat	gtggtcaatc	ctccagccc	atcaccaaat	1260
	aacagtgttc	tcaccagtgg	cgttggtgca	gatgtggcca	ggatgtggga	gatagccatc	1320
	cagcatgccc	ttatgcccg	cattcccaag	ggctcctccg	tgggtacagg	aaccaacttg	1380
	cacagagata	tctctgtgag	tatttcagta	tcaaattgcc	agattcaaga	aaatgtggac	1440
25	atcagcacag	tatatcagat	ttttcctgat	gaagtactgg	gttctggaca	gtttggaatt	1500
	gtttatggag	gaaaacatcg	taaaacagga	agagatgtag	ctattaaaat	cattgacaaa	1560
	ttacgatttc	caacaaaaca	agaaagccag	cttcgtaatg	agggtgcaat	tctacagaac	1620
	cttcatcacc	ctgggtgttg	aaatttggag	tgtatgtttg	agacgcctga	aagagtgttt	1680
	gttgttatgg	aaaaactcca	tggagacatg	ctggaaatga	tcttgtcaag	tgaaggggc	1740
30	agggtgcccag	agcacataac	gaagttttta	attactcaga	tactcgtggc	tttgccggcac	1800
	cttcatttta	aaaatatcgt	tcactgtgac	ctcaaaccag	aaaatgtgtt	gctagcctca	1860
	gctgatcctt	ttcctcaggt	gaaactttgt	gattttggtt	ttgcccggt	cattggagag	1920
	aagtctttcc	ggaggtcagt	gggtgggtacc	cccgcttacc	tggctcctga	ggctcctaagg	1980
	aacaagggtc	acaatcgctc	tctagacatg	tgggtctgtg	gggtcatcat	ctatgtaagc	2040
35	ctaagcggca	cattcccat	taatgaagat	gaagacatac	acgaccaa	tcagaatgca	2100
	gctttcatgt	atccaccaa	tccctggaag	gaaatatctc	atgaagccat	tgatcttatc	2160
	aacaatttgc	tgcaagtaaa	aatgagaaag	cgctacagtg	tggataagac	cttgagccac	2220
	ccttggtctac	aggactatca	gacctgggta	gatttgcgag	agctggaatg	caaaatcggg	2280
	gagcgctaca	tcacccatga	aagtgtatgac	ctgaggtggg	agaagtatgc	aggcgagcag	2340
40	gggctgcagt	acccacaca	cctgatcaat	ccaagtgcta	gccacagtga	cactcctgag	2400
	actgaagaaa	cagaaatgaa	agccctcggt	gagcgtgtca	gcatactatg	a	2451
	<210>	118					
45	<211>	2673					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
50	<302>	PKC nu					
	<310>	NM005813					
	<400>	118					
	atgtctgcaa	ataattcccc	tccatcagcc	cagaagtctg	tattacccac	agctatttct	60
55	gctgtgcttc	cagctgcttc	tcctgtgttc	agtcctaaga	cgggactctc	tgcccgactc	120
	tctaattggaa	gcttcagtg	accatcactc	accaactcca	gaggctcagt	gcatacagtt	180
	tcattttctac	tgcaaatgg	ctcacacgg	gagagtgtta	ccattgaagc	ccaggaactg	240
	tctttatctg	ctgtcaagga	tcttgtgtgc	tccatagttt	atcaaaagtt	tccagagtgt	300
	ggattccttg	gcatgtatga	caaaattctc	ctctttcgcc	atgacatgaa	ctcagaaaac	360
60	attttgcagc	tgattacctc	agcagatgaa	atacatgaag	gagacctagt	ggaagtgggt	420
	ctttcagctt	tagccacagt	agaagacttc	cagattcgtc	cacatactct	ctatgtacat	480
	tcttacaaag	ctcctacttt	ctgtgattac	tgtggtgaga	tgctgtgggg	atttggtacgt	540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttggg	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtcctacaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	gggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttctg	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctgtcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaaagg	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	cccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttccagaa	gaattactaa	attcatgggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgtgtgt	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggtattg	cacgcatcat	tgggtgaaa	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagg	aaaggttaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaattcca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaattcc	atggagagaa	2400
	atcttctggg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	cacctgggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatg	cagatcattg	tgaaggcaca	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgttggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgctaata	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcatc	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgtc	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccggttga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggga	tttcttgga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctg	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtgggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tgccctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtag	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttt	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacggg	1800
	tggtctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctggggc	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgacccaccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttcttcat	gaacccccgg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccc	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	ccaccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggt	tccctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgctggggcc	gtcagtgcag	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagacccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tccggggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatacaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccgaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcattgat	cagcaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcactgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttggt	cctggtcatt	gagtacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttcct	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	cccogaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttcgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccg	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740  
 atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121  
 <211> 576  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10 <300>  
 <302> VEGF  
 <310> NM003376

<400> 121  
 15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccaccat 60  
 gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120  
 gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180  
 atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240  
 atgcgatgcy ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300  
 20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360  
 agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420  
 aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480  
 tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540  
 gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25 <210> 122  
 <211> 624  
 <212> DNA  
 30 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> VEGF B  
 <310> NM003377

35 <400> 122  
 atgagccctc tgctccgcgc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60  
 gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgtc atggatagat 120  
 gtgtatactc gcgtacctg ccagccccgc gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180  
 40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240  
 tgctgcccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300  
 atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360  
 cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgtga agccagacag ggctgccact 420  
 ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480  
 45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccagggc cctctgcccc cgctgcaccc 540  
 agcaccacca gcgcctgac ccccgacact gccgcgcgcg ctgccgacgc cgcagcttcc 600  
 tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123  
 <211> 1260  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55 <300>  
 <302> VEGF C  
 <310> NM005429

<400> 123  
 60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgctcccg 60  
 ggtcctcgcy aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120  
 gcggagcccg acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180



	cggtctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	accagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
	agtattgata	atgagtgagg	aaagactcaa	tgcattgccac	gggagggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtgcg	gacaaacacc	ttctttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagtg	cctctctctc	aaggccccaa	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcattgtcta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttattagacg	ttcctgccga	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaa	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gattttatgt	tttctcggga	tgttgagatg	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgtcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggacccca	caaagaacta	gacagaaaact	catgccagtg	tgtctgtaaa	960
	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caacccttaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagttcca	ccaccaaaca	1140
	tgcagctgtt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcatattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcatgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcag	gctccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggtgctg	tctagtgttg	aggaactact	tccaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagttt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tgggtccact	aggtttgagg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggagggtg	ccagtgaagt	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttgtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtggtgg	ctggtgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgatca	tttccaaaac	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgacct	ttaaagtgtc	caatcataca	ggttgtaagt	gcttgccaac	agcccccgcc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	agaagatcgc	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tgggaacagat	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggcac	acatgatgtt	tgacgaagaa	cgttgcgagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgcaattgct	ttgagtgcaa	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctatct	caccagagca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaaacag	catgtgcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaaag	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggccttgg	ccggggccccc	tgcggggcggc	ccatgcgcgc	cgggcgctgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tgcagatcgc	tcatcatctc	cgccgcgcag	120

5 gagccagcg cccgcgcggc tcccaccggc cccgcgcgcg ccgcccgcgg cccctgcgac 180  
 cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgcgcgg 240  
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300  
 ttggcccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360  
 10 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420  
 gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtgcacctga actgggctgc cgagggtgctg 480  
 aaggtgcaga agcgggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540  
 gccaaagaag ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600  
 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660  
 15 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720  
 cagcgcttg cctacgtgac gtgtcaggac ctctgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780  
 atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840  
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttccg gtgccctgag 900  
 gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggctac ttctgaggag 960  
 20 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020  
 tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080  
 cggatgggca gcctgcgggc tcccggtggc gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140  
 gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcatc 1200  
 agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260  
 25 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

<210> 126  
 <211> 166  
 25 <212> DNA  
 <213> Human papillomavirus

<300>  
 <302> EBER-1  
 30 <310> Jo2078

<400> 126  
 ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60  
 tcccgggtac aagtcccggg tggtaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120  
 35 tttctgccgt cttcggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127  
 <211> 172  
 40 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> EBER-2  
 45 <310> J02078

<400> 127  
 ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60  
 cccgaggtca agtcccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120  
 50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggttg tccgctattt tt 172

<210> 128  
 <211> 651  
 55 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS2  
 60 <310> AJ238799

<400> 128

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggctc gatactcttg 60  
 accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatatt 120  
 atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180  
 cgcgatgccg tcctcctcct cactgtgcgc atccacccag agctaattct taccatcacc 240  
 5 aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300  
 ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaagggtgct 360  
 ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagtggccg cactgacagg tacgtacgtt 420  
 tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480  
 gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540  
 10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct cgcgccgag ggggagggag 600  
 atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

<210> 129  
 <211> 161  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 20 <302> NS4A  
 <310> AJ238799

<400> 129  
 25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60  
 gcagcgtggt cattgtgggc aggatcatct tgcgccgaaa gccggccatc attcccagaca 120  
 ggggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

<210> 130  
 30 <211> 783  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 35 <302> NS4B  
 <310> AJ238799

<400> 130  
 40 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60  
 gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120  
 tccaagtggc ggacctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180  
 atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240  
 gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300  
 ctggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360  
 45 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420  
 ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggc catgagcggc 480  
 gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc cctggcgccc 540  
 ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600  
 gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660  
 50 acgcaactatg tgctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagctct 720  
 accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780  
 tgc 783

55 <210> 131  
 <211> 1341  
 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

60 <300>  
 <302> NS5A  
 <310> AJ238799

<400> 131  
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60  
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tccccttctt ctcatgtcaa 120  
 cgtgggtaca agggagtctg gcggggcgac ggcatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180  
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240  
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300  
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360  
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420  
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480  
 tacgtccag cgtgcaaac cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540  
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaa cggacgtagc agtgctcact 600  
 tccatgtctc ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660  
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttcttgaag 720  
 15 gcaacatgca ctaccgctca tgactcccc gagctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780  
 tggcggcagg agatgggcgg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840  
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttccggcg 900  
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccggat 960  
 tacaaccctc cactgttaga gtccctggaag gacccggact acgtccctcc agtgggtacac 1020  
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080  
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140  
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200  
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gactcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260  
 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac gggctcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320  
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132  
 <211> 1772  
 30 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS5B  
 35 <310> AJ238799

<400> 132  
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60  
 ctgcccataca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgttaca 120  
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aagggtcacct ttgacagact gcaggctcctg 180  
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240  
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300  
 tttggctatg gggcaaggga cgtccggaac ctatccagca aggcggttaa ccacatccgc 360  
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420  
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttata 480  
 gtattcccag atttgggggg tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtgggtctcc 540  
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600  
 gtcgagttcc tgggtgaatgc ctggaagcgc aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660  
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720  
 50 caatgttggt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780  
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccgggtgccgc 840  
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggt aataccctca catgttactt gaaggccgct 900  
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggag tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960  
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020  
 55 gaggctatga ctagatactc tgccccccct ggggacccgc ccaaaccaga ataccacttg 1080  
 gagttgataa catcatgctc ctccaatgtg tcagtgcgcg acgatgcatc tggcaaaagg 1140  
 gtgtactatc tcaccctgta cccaccacc ccccttgccg gggctgcgtg ggagacagct 1200  
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260  
 60 gaaggatgac tcttgatgac tcatttcttc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320  
 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc gttactcca ttgagccact tgacctacct 1380  
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440  
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagtctgg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc agggggggag ggctgccact 1560  
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaaactcac tccaatcccg 1620  
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttogttgctg gttacagcgg gggagacata 1680  
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgacccgc tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740  
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133  
 <211> 1892  
 10 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS3  
 15 <310> AJ238799

<400> 133  
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcatc atcactagcc 60  
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120  
 20 aatctttcct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180  
 caaagaccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtggaccagg 240  
 acctcgtcgg ttggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300  
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360  
 acagcagggg gagcctactc tccccaggg ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420  
 25 gtccactgct ctgccctcgg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgacccc 480  
 gagggggttg gaaggcgggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540  
 ccccggtctt cacggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggccc 600  
 atctacacgc ccctactggg agcggcaaga gcaactaagg gccggctgcg tatgcagccc 660  
 aagggtataa ggtgcttggt ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720  
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780  
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggg ggttgctctg 840  
 ggggcgcccta tgacatcata atatgtgat agtgccactc aactgactcg accactatcc 900  
 tgggcatcgg cacagtccctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960  
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020  
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080  
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140  
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200  
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260  
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtgcac ttcagcctgg 1320  
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgca cgctcgagc 1380  
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtagt ccaggagaa 1440  
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500  
 ggtacgagct cagccccgc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560  
 gggtgcccggt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctcacc 1620  
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680  
 tagcatacca ggctacgggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740  
 tgtggaagtg tctcatagcg ctaaaagcta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800  
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacaaa tacatcatgg 1860  
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134  
 <211> 822  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> stmn cell factor  
 <310> M59964

60 <400> 134  
 atgaagaaga caciaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctattta 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120  
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180  
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240  
 ttgactgata ttctggacaa gttttcaaata atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300  
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360  
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420  
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480  
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540  
 aaaccattta tgttaccccc tgttgacagc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600  
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660  
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagaga 720  
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780  
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135  
 <211> 483  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> TGFalpha  
 <310> AF123238

25 <400> 135  
 atgggtccct cggctggaca gctcgccctg ttctgtctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60  
 caggccttgg agaacagcac gtccccgtg agtgacagac cgcccggtgg tgcagcagtg 120  
 gtgtcccatt ttaatgactg ccagattcc cactcagc tctgtctcca tggaaacctg 180  
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttgggtgca 240  
 30 cgctgtgagc atgcggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300  
 accgccttgg ttgtggtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360  
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgggtgc gggccctcat ctgccggcac 420  
 gagaagccca gcgcctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtgggtc 480  
 tga 483

35 <210> 136  
 <211> 1071  
 <212> DNA  
 40 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> GD3 synthase  
 <310> NM003034

45 <400> 136  
 atgagccctt gcgggagggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60  
 tggaaagtcc cgcggaccgc gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtgggtcctc 120  
 50 tgttggtctt acatcttccc cgtctaccgc ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180  
 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagacc cggccagagc gttcaggaaa 240  
 caaatggaag actgctgcga ccctgcccatt ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300  
 atgggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360  
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420  
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480  
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttgatcc 540  
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaagggtttca gaaccttctg 600  
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660  
 cctgcctttt ccatgaagac aggaacagag ccactcttga ggggtttatta tacactgtca 720  
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgcg tagcattgga 780  
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgcctgt ccacaggact ttttctggtg 840  
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900  
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggtc 960

```

ttccatgccg tgcgcgagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
  <211> 744
  <212> DNA
  <213> Homo sapiens

10 <300>
   <302> FGF14
   <310> NM004115

   <400> 137
15 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
   tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
   aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
   ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240
   tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360
   acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
   cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
   ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
   gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
   cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
   gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
   <211> 1503
   <212> DNA
   <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
   <302> gag (HIV)
   <310> NC001802

   <400> 138
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
   ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcagggag 120
   ctgacacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaacatc cagaaggctg tagacaaata 180
   ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
   acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
   gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
   caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
   gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
   ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcattgca 660
   gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
   agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
   atttataaaa tagggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
   agcattcttg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
   ttgttggtcc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
   gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggggagtag gaggaccgag ccataaggca 1080
   agagtttttg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
   ggcaatttta ggaaccaaag aaagattggtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
   caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
   tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

```

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440  
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacia 1500  
 taa 1503

5  
 <210> 139  
 <211> 1101  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

10  
 <300>  
 <302> TARBP2  
 <310> NM004178

15  
 <400> 139  
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacggggt gcgggctgcc tagtatagag 60  
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120  
 agaatagggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180  
 aattttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctgggtcaggg cccagcaag 240  
 20  
 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300  
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360  
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420  
 aggagccccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480  
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc gggtgccgga gtacacagtg 540  
 25  
 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600  
 ttcattgaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660  
 atgctgcttc gactgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720  
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780  
 ccagggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840  
 30  
 agttgtctcc tgggtccctt ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagtgag 900  
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960  
 ggactctgcc agtgcctggg ggaactgtcc accagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020  
 gcaaccacca gggagggcag ccgtggtgag gctgcccggc gtgccctgca gtacctcaag 1080  
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35  
 <210> 140  
 <211> 219  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

40  
 <300>  
 <302> TAT (HIV)  
 <310> U44023

45  
 <400> 140  
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60  
 gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg tttcataaca 120  
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180  
 50  
 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

55  
 <210> 141  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60  
 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang  
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
 ist



<400> 141  
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142  
ucuaaacuuc uuuucgagau ggggu 24

20 <210> 143  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
ist

30 <400> 143  
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR  
1-Gens ist

45 <400> 144  
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145  
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146  
<211> 21

<212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

5 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
 ist

10 <400> 146  
 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147  
 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

35 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
 GFP-Sequenz ist

40 <400> 148  
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149  
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150 ccacaugaag cagcacgacu u	21
5		
	<210> 151 <211> 21 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
10		
	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
15		
	<400> 151 gucgugcugc uucauguggu c	21
20		
	<210> 152 <211> 24 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
25		
	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
30		
	<400> 152 uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35		
	<210> 153 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
40		
	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
45		
	<400> 153 acaggaugag gaucguuucg ca	22
50		
	<210> 154 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
55		
	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
60		
	<400> 154 uqcgaacga uccucauccu gu	22

<210> 155  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
5  
<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist  
10  
<400> 155  
gaugaggauc guuucgcaug a 21  
  
15 <210> 156  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
20 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist  
25 <400> 156  
augcgaaacg auccucaucc u 21  
  
30 <210> 157  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
35 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist  
40 <400> 157  
acaggaugag gaucguuucg caug 24  
  
45 <210> 158  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
50 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist  
55 <400> 158  
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24  
  
60 <210> 159  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159  
gaagucgugc ugcuaugug gguc 24

10 <210> 160  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur  
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160  
cuucuccgcc ucacaccgc gcaa 24

25 <210> 161  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die  
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161  
gcagcggugu gagcgaggaga ag 22

40 <210> 162  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162  
aagucgugc gcucaugug g 21

55 <210> 163  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163  
aagucgugc gcucaugug guc 23

5 <210> 164  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164  
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165  
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166  
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167  
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

<210> 168  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168  
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169  
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170  
aaguuaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171  
ugauagcgac gggauuuua ac 22

55 <210> 172  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

<400> 172

agugugaucc aagcuguccc aa

22

5

<210> 173

<211> 24

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

10

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15

<400> 173

uugggacagc uuggaucaca cuuu

24